

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Neue Methode zur  
diversitätsorientierten Synthese von  
 $\beta$ -Aminosäuren**

**Markus Ege**

**aus  
Dietelhofen  
2004**



## Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 17. Januar 2000 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

## Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 02.12.2003



(Markus Ege)

Dissertation eingereicht am 02.12.2003

1. Gutachter: Prof. Dr. Klaus T. Wanner

2. Gutachter: Prof. Dr. Eberhard Reimann

Mündliche Prüfung am 18.12.2003



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2000 bis Dezember 2003  
am Department für Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwig-  
Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Für die vorzügliche und stets engagierte Betreuung und Förderung meiner Arbeit  
sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen danke ich  
Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Eberhard Reimann danke ich für die Übernahme des Korreferats.



Mein besonderer Dank gilt Tanja Franz, die durch ihre engagierte Mitarbeit im Labor und durch die Förderung der freundschaftlichen Atmosphäre einen wesentlich Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern des Arbeitskreises:

Lars Allmendinger, Gabriele Appel, Gerd Bauschke, Dr. Adrian Eckert, Dr. Mark Faust, Peter Gebauer, Petra Gerteis, Klaus Görler, Dr. Cornelia E. Hösl, Anne Kärtner, Dr. Rainer Kammler, Marion Kestel, Patricia Klemann, Dr. Claus-Jürgen Koch, Tanja Kovaleva, Susanne Lukassen, Susanne Maison, Marcel Metz, Birgit Mitterreiter, Andreas Müller, Karin Niessen, Dr. Jörg Pabel, PD. Dr. Franz Paintner, Ingolf Sitka, Soňa Šimonyiová, Tobias Steffan, Christa Wehnhard-Ritter, Christian Sperger, Christine Zepperitz, Dr. Xueqing Zhao und besonders meinen Laborkollegen Babette Wörlein, Dr. Andrea Kragler, Dr. Cornelia Prehn und Jan Bräckow für ihre Hilfsbereitschaft, ihren fachlichen Rat und für die freundschaftliche Atmosphäre, die sehr zu meiner Freude an der Arbeit in diesem Arbeitskreis beigetragen haben.

Bei den studentischen Hilfskräften Monika Brill, Christian Böhringer und Michael Ermisch bedanke ich mich für die engagierte Mitarbeit im Labor.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen W. Bogatsch, U. Groß, G. Käser, Dr. H. Lerche, K.-J. Pankau, H. Schulz und Renate Stauch danke ich für die äußerst zuverlässige und kompetente Aufnahme der NMR- und Massenspektren sowie der Anfertigung der Elementaranalysen.

Bei Silke Duensing-Kropp, Ljiljana Galogaza sowie Dr. Georg Höfner bedanke ich mich für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Meiner Familie



Wege entstehen dadurch, dass man sie geht.

*(Franz Kafka)*



---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	$\beta$ -Aminosäuren: Wirkstoffkandidaten und interessante Synthesebausteine	2
1.2	GABA - der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS	4
1.3	$\beta$ -Aminosäurederivate als Inhibitoren für den GABA-Transport ?	9
<b>2</b>	<b>KENNTNISSTAND</b>	<b>10</b>
2.1	Gewinnung von $\beta$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form	10
2.2	Alkylierung von <i>N</i> -Acylpyridiniumionen	17
2.3	Asymmetrische Alkylierung von <i>N</i> -Acylpyridiniumionen	20
<b>3</b>	<b>ZIELSETZUNG</b>	<b>23</b>
3.1	Neue Ansätze zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonen	23
3.2	Neues Synthesekonzept zur Synthese von $\beta$ -Aminosäuren	29
<b>4</b>	<b>THEORETISCHER TEIL</b>	<b>31</b>
4.1	Studien zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen an chirale <i>N</i> -Acylpyridiniumionen	31
4.1.1	Variation des Substitutionsmusters von Methoxy-substituierten Pyridinen	31
4.1.1.1	$^1\text{H}$ NMR-Versuche zur Umsetzung von 2,4-Dimethoxypyridin ( <b>70</b> ) mit Säurechloriden	32
4.1.1.2	Abfangversuche von <i>N</i> -Acylpyridiniumionen des 2,4-Dimethoxypyridins ( <b>70</b> ) mit Metallorganylen	35

---

4.1.2	Carbonsäure-Auxiliare mit Donorsubstituenten	38
4.1.2.1	<i>N</i> -Acylpyridiniumionen aus ( <i>S</i> )-Mosher's Säurechlorid ( <b>94</b> )	38
4.1.2.2	Versuche mit der 2,3,3-Trimethyl-2-methoxybutansäure ( <b>75</b> )	41
4.1.3	Auxiliare mit einem C <sub>2</sub> -symmetrischen Acyl-Substituent	44
4.1.3.1	Synthese des Chloroformiats <b>113</b>	45
4.1.3.2	Synthese einer C <sub>2</sub> -symmetrischen Carbonsäure	47
4.1.3.2.1	Versuche zur Synthese von <b>122</b> über das C <sub>2</sub> -symmetrische Phenol <b>121</b>	47
4.1.3.2.2	Syntheseversuche von <b>129</b> <i>via</i> Stille- bzw. Suzuki-Kupplungsreaktionen	51
4.1.3.2.3	Synthese der Carbonsäure <b>129</b> <i>via</i> Grignardreagenzien	55
4.1.3.3	Umsetzungen von <i>N</i> -Acylpyridiniumsalzen des Chloroformiats <b>113</b>	60
4.1.3.4	Umsetzungen von <i>N</i> -Acylpyridiniumsalzen der C <sub>2</sub> -symmetrischen Carbonsäure <b>129</b>	62
4.2	Synthese von Dihydropyridon-Derivaten als $\beta$ -Aminosäurevorstufen	68
4.2.1	Synthese von 2-substituierten Dihydropyridonen	68
4.2.1.1	Synthese von <i>N</i> -Acyl-geschützten Dihydropyridonen	68
4.2.1.2	Synthese von <i>N</i> -ungeschützten, 2-substituierten Dihydropyridonen	72
4.2.2	Diastereoselektive Synthese von 2,3-disubstituierten Dihydropyridonen	74
4.2.2.1	Synthese von <i>trans</i> -2,3-disubstituierten <i>N</i> -Benzoyldihydropyridonen	74
4.2.2.2	Synthese von <i>cis</i> -2,3-disubstituierten <i>N</i> -Benzoyldihydropyridonen	78
4.2.2.2.1	Theorie zur diastereoselektiven Protonierung von Enolaten	80
4.2.2.2.2	Epimerisierung des <i>trans</i> -2,3-Dimethyldihydropyridons <b>184</b>	84
4.2.2.2.3	Epimerisierung des <i>trans</i> -3-Benzyl-2-phenyldihydropyridons <b>187</b>	92
4.2.2.2.4	Allgemeine Methode zur Epimerisierung von <i>N</i> -Acyl-Dihydropyridonen	97
4.2.2.3	Gewinnung <i>N</i> -ungeschützter, 2,3-disubstituierter Dihydropyridone	98
4.2.2.4	Konfigurationsaufklärung von 2,3-disubstituierten Dihydropyridonen	103
4.2.3	<i>N</i> -Methylierung von Dihydropyridonen	107
4.2.4	Diastereoselektive Synthese des <i>N</i> -Methyl-2,3-disubstituierten Dihydropyridons <b>214</b>	108

---

4.3	Methodenentwicklung zur Synthese von $\beta$ -Aminosäuren aus Dihydropyridonen	113
4.3.1	Synthese des <i>N</i> -Pivaloyl-geschützten $\beta$ -Aminosäurederivates <b>223</b>	114
4.3.2	Synthese von <i>N</i> -ungeschützten $\beta$ -Aminosäurederivaten	122
4.3.2.1	Methodenentwicklung zur Synthese von $\beta$ -substituierten $\beta$ -Aminosäuren	122
4.3.2.2	Synthese von <i>N</i> -methylierten, $\beta$ -substituierten $\beta$ -Aminosäuren	127
4.3.2.3	Synthese von 2,3-disubstituierten $\beta$ -Aminosäuren	129
4.4	Biologische Prüfung	133
4.4.1	Durchführung und Auswertung	133
4.4.2	Diskussion der Testergebnisse	134
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	136
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	147
6.1	Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen	147
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	149
6.3	Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	154
<b>7</b>	<b>FORMELVERZEICHNIS</b>	223
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	228
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	230



# 1 Einleitung

Die Suche nach Strukturen, die bestimmte biochemische Funktionen hervorrufen oder unterdrücken können, ist eines der wichtigsten Arbeitsgebiete der pharmazeutischen Forschung. Besonderes Interesse gilt dabei der Entdeckung neuer Leitstrukturen, d.h. bestimmter Anordnungen von funktionellen Gruppen und Substrukturen, die zur Wechselwirkung mit einem bestimmten Rezeptor fähig sein sollten. Durch Veränderung von Substituenten kann diese Leitstruktur variiert werden, so dass Struktureffekte auf die biologische Aktivität zu Tage treten und eine Struktur-Wirkungsbeziehung ermittelt werden kann. Die Struktur einer potentiell als Wirkstoff geeigneten Verbindung kann auf diese Weise systematisch optimiert werden.

Der organischen Synthesechemie kommt hierbei die entscheidende Aufgabe zu, einen möglichst effizienten Zugang zu einer Vielzahl von Derivaten der Leitstruktur zu schaffen. Das Synthesekonzept muss so ausgearbeitet werden, dass an den verschiedenen Positionen der Leitstruktur unterschiedlichste Substituenten und Funktionalitäten eingeführt werden können. Sind die Zielmoleküle chiral, sollten sie in enantiomerenreiner bzw. diastereomerenreiner Form erhalten werden können. Dadurch hat die asymmetrische Synthese einen starken Impuls erfahren. So stellt die pharmazeutische Wirkstoffforschung der organischen Chemie immer neue Herausforderungen, die zur Entwicklung neuer Synthesemethoden führen.

$\beta$ -Aminosäuren sind beispielhaft hierfür: Sie sind in einer Reihe von biologisch interessanten Naturstoffen als Teilstruktur enthalten<sup>[66]</sup>. In biologisch aktiven Peptiden ist der Ersatz von  $\alpha$ -Aminosäuren durch  $\beta$ -Aminosäuren eine vielversprechende Strategie zur Steigerung der Wirksamkeit und der enzymatischen Stabilität von Peptiden<sup>[1,2]</sup>. Dieses biologisch begründete Interesse an  $\beta$ -Aminosäurederivaten stellt Synthesechemiker vor die Herausforderung, möglichst effiziente und vielseitige Methoden zur stereoselektiven Synthese von beliebig substituierten  $\beta$ -Aminosäuren zu entwickeln. Berichte hierüber sind Ende der 1980er, vor allem aber in den 1990er Jahren erschienen<sup>[66a]</sup>.

Unser Interesse an  $\beta$ -Aminosäuren wurde dadurch geweckt, dass  $\beta$ -Alanin als Substrat für  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Transporter (GABA-Transporter) in den GABA-Stoffwechsel eingreifen kann<sup>[3]</sup>. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS). Bei pathologisch zu niedriger GABA-Konzentration im ZNS können epileptische Anfälle oder andere neurologische Krankheiten auftreten.  $\beta$ -Alanin ist damit eine interessante Leitstruktur für die Suche von neuen ZNS-Pharmaka. Synthese und Testung von Substanzen, die den GABA-Stoffwechsel beeinflussen, ist eines der Hauptarbeitsgebiete unserer Arbeitsgruppe.

Zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung von  $\beta$ -Aminosäuren auf den GABAergen Stoffwechsel und zum Ausschöpfen des Potentials von  $\beta$ -Aminosäuren<sup>[66]</sup> als Synthesebausteine für Naturstoffe,  $\beta$ -Peptide und  $\beta$ -Lactame<sup>[4]</sup> ist die Entwicklung von effizienten und vielseitigen Methoden zur asymmetrischen Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren erforderlich. Hierzu sollten in dieser Arbeit neue Ansätze erarbeitet werden.

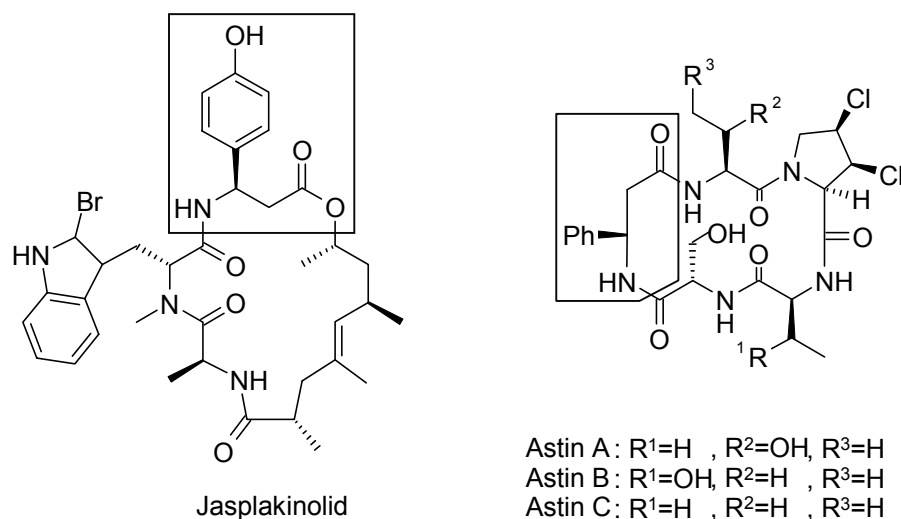
## 1.1 $\beta$ -Aminosäuren:

### Wirkstoffkandidaten und interessante Synthesebausteine

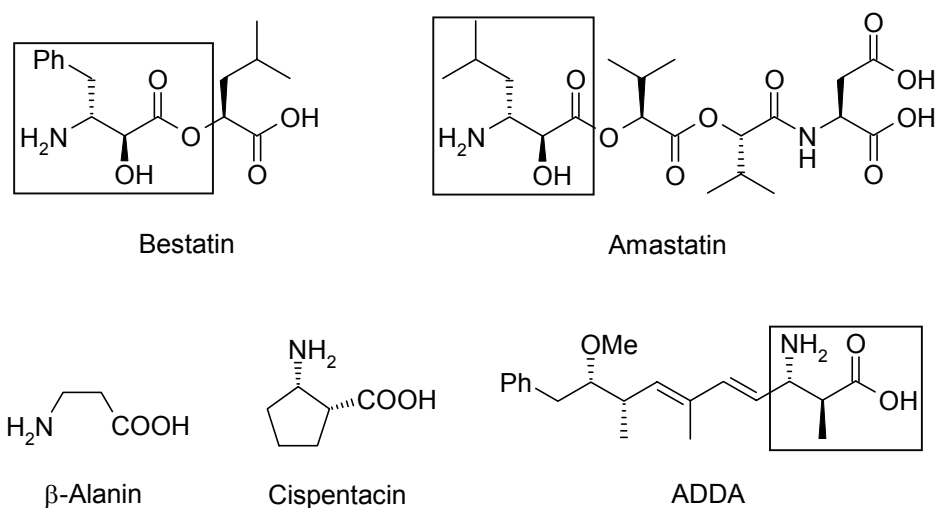
Bei der retrosynthetischen Analyse einer Vielzahl von Naturstoffen entdeckt man  $\beta$ -Aminosäuren als wichtige Teilstrukturen (Abbildung 1, Abbildung 2). So sind  $\beta$ -Aminosäuren in einer ganzen Reihe von makrozyklischen Peptiden enthalten wie z.B. in Jasplakinolid<sup>[5]</sup>, einem Schwammmetabolit, der eine  $\beta$ -Tyrosinruppe enthält und als Fungizid, als Insektizid und Antihelminthikum wirksam ist (Abbildung 1). Eine  $\beta$ -Phenylalanineinheit ist in den Antitumoragentien Astin A, B und C enthalten.

Auch eine Reihe von nicht-zyklischen Peptiden mit  $\beta$ -Aminosäurekomponenten besitzen interessante biologische Aktivitäten (Abbildung 2): Substituierte  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -aminosäuren sind in verschiedenen Naturstoffen enthalten und kommen unter anderem in den Aminopeptidaseinhibitoren Bestatin<sup>[6]</sup> und Amastatin vor. ADDA ist Bestandteil der Antibiotika Cyanovirin RR, Nodularin und Microcystin LR<sup>[7]</sup>. Auch als Monomere zeigen  $\beta$ -Aminosäuren interessante Eigenschaften: So ist Cispentacin<sup>[8]</sup> ein antifungales Antibiotikum.



**Abbildung 1**

Als Mimetika von  $\alpha$ -Peptiden eröffnen Peptide aus  $\beta$ -Aminosäuren ganz neue Möglichkeiten<sup>[9]</sup>. Besonders bemerkenswert ist die außerordentliche Stabilität von  $\beta$ -Peptiden gegenüber dem Abbau durch Proteasen und Peptidasen, einschließlich der aggressivsten wie Pronase und Proteinkinase K<sup>[10]</sup>, so dass sie oral verabreicht werden können. Durch Funktionalisierungsmöglichkeiten in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Position kann eine Strukturvielfalt erzeugt werden, deren Erforschung gerade erst aufgenommen wurde. Im Unterschied zu  $\alpha$ -Peptiden bilden  $\beta$ -Peptide stabile Sekundärstrukturen auch schon bei kurzer Kettenlänge im Festkörper und in Lösung aus. Deswegen sind  $\beta$ -Peptide vielversprechende Kandidaten für den Einsatz als Peptidmimetika in der medizinischen Chemie.

**Abbildung 2**

## 1.2 GABA - der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS

$\gamma$ -Aminobutyrat (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS<sup>[11]</sup>. So sind ca. 60-70 % aller Synapsen im ZNS GABAerg. Wird die GABAerge Neurotransmission unterdrückt, kommt es durch unkontrollierte Entladung an Neuronen zu Krampfanfällen, die sich z.B. zu einem Epilepsie-Anfall ausweiten können. Die gezielte Erhöhung der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt bietet deshalb einen bedeutenden Ansatz für die Behandlung von Epilepsie<sup>[12]</sup>. Weitere neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson<sup>[13]</sup>, Chorea Huntington<sup>[14]</sup>, Morbus Alzheimer<sup>[15]</sup> und einige Formen der Schizophrenie<sup>[16]</sup> könnten durch einen Eingriff in die GABAerge Neurotransmission ebenfalls therapierbar werden.

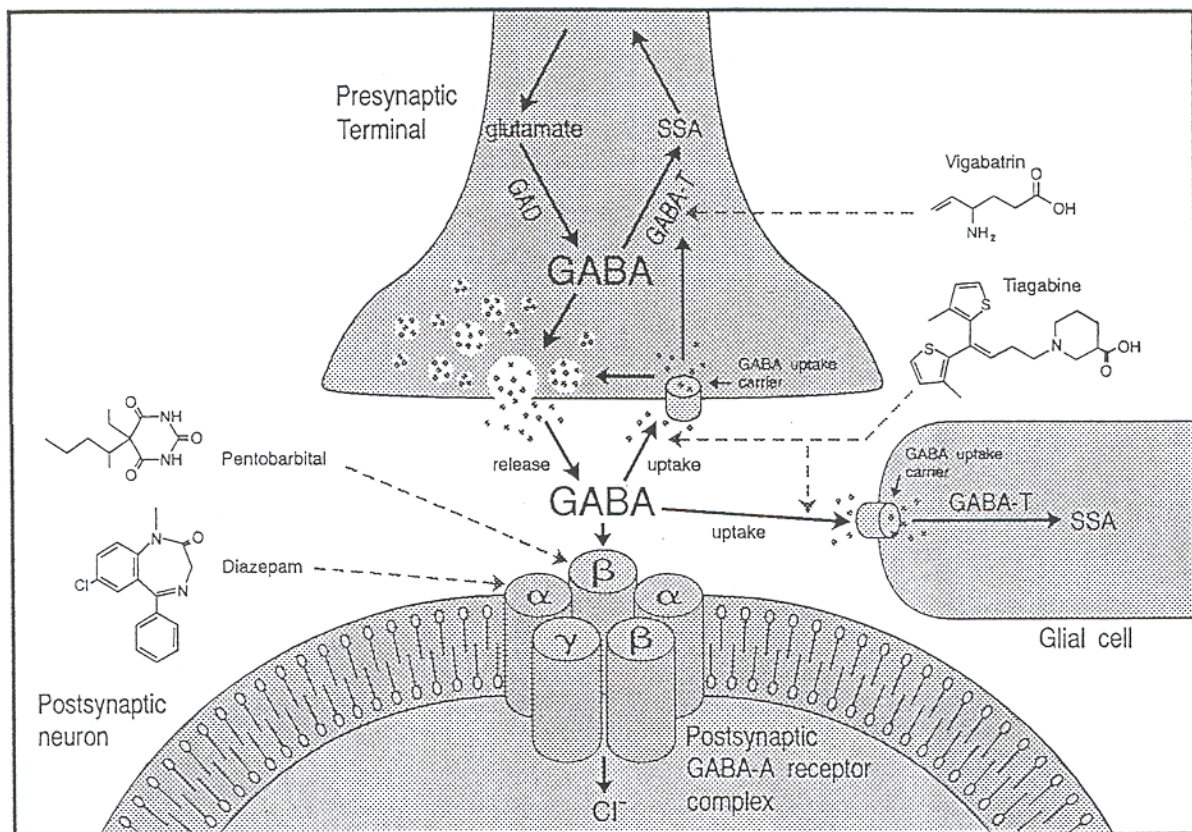
Synthetisiert wird GABA in einer präsynaptischen Zelle durch Decarboxylierung von Glutamat mittels Glutaminsäuredecarboxylase (GAD) (Abbildung 3). Anschließend wird es in Transportvesikeln gespeichert und bei Eintreffen eines Aktionspotentials in den synaptischen Spalt freigegeben. Im synaptischen Spalt kann GABA an zwei Rezeptoren binden: Den GABA<sub>A</sub>- und den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor.

Der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor ist als metabotroper Rezeptor an ein G-Protein gekoppelt<sup>[17]</sup>. Seine Stimulierung führt zu einer Hyperpolarisation und dadurch zu einer Verringerung der präsynaptischen Neurotransmitterausschüttung und in Folge zu einer Hemmung der Neurotransmission.

Beim GABA<sub>A</sub>-Rezeptor handelt es sich um einen ligandengesteuerten Chloridionenkanal<sup>[18]</sup>. Bei Bindung von GABA steigt die Durchlässigkeit der neuronalen Membran für Chloridionen. Daraus resultiert eine Hyperpolarisation der Zelle und deren Hemmung. Aufgebaut sind GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren aus fünf Untereinheiten (meist 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 1 $\gamma$ ). Diese Untereinheiten sind in sich wiederum heterogen ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-4,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). Von der Vielzahl der theoretisch möglichen Kombinationen dieser Untereinheiten sind nur etwa 10 bedeutsam<sup>[19]</sup>.

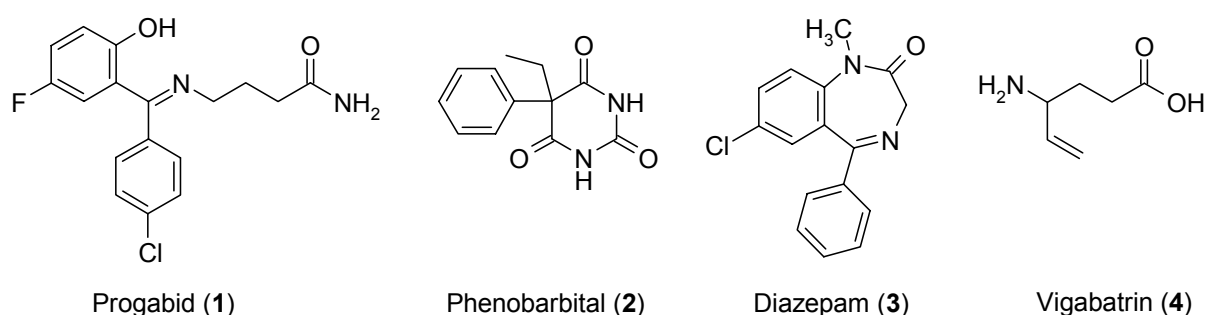
Durch Transportproteine oder Abdiffusion wird GABA nach seiner Freisetzung rasch aus dem synaptischen Spalt entfernt und von präsynaptischen Zellen bzw. Gliazellen aufgenommen. Dort wird GABA durch die GABA-Transaminase (GABA-T) zu Succinsemialdehyd abgebaut und inaktiviert, oder wieder in Vesikeln gespeichert.

Vier verschiedene Subtypen von GABA-Transportproteinen sind bisher gefunden worden<sup>[20]</sup>: GAT-1, GAT-2, GAT-3 sowie BGT-1. GAT-1 wurde zuerst nachgewiesen<sup>[21]</sup>. GAT-1 und GAT-3 wurden bisher nur im ZNS gefunden<sup>[22]</sup>. Dagegen kommen GAT-2 bzw. BGT-1 außer im ZNS noch in der Leber bzw. in der Niere vor<sup>[20]</sup>. BGT-1 ist ein gemeinsames Transportprotein für GABA und Betain. Für alle vier Transportproteine werden 12 transmembranäre Domänen angenommen<sup>[20]</sup>. Sowohl der Aminoterminus wie der Carboxyterminus liegen intrazellulär. Für die Transportfunktion haben sie keine Bedeutung<sup>[23]</sup>. Dafür sind hydrophile Schleifen des Transportproteins verantwortlich<sup>[24]</sup>. Der genaue Mechanismus des Transports ist jedoch noch ungeklärt.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung einer GABAergen Synapse nach *Suzdak* und *Jansen*<sup>[25]</sup>.

Die Behandlung von Krankheiten mit Störungen im GABAergen System, wie z.B. Epilepsie, kann an unterschiedlichen Stellen des GABA-Kreislaufs ansetzen. GABA selbst kann bei GABA-Mangel nicht verabreicht werden, da es die Blut-Hirnschranke nicht überwinden kann<sup>[26]</sup>. Statt dessen wird das lipophilere und damit ZNS-gängige Progabid (**1**) als GABA-Mimetikum eingesetzt (Abbildung 4)<sup>[27]</sup>. Progabid verursacht allerdings eine ständige Stimulierung des postsynaptischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und kann dadurch zur Toleranz führen<sup>[28]</sup>. Falls die GABAergen Neurone durch die neurologische Erkrankung schon weitgehend zerstört sind, stellt dies die einzige Therapiemöglichkeit dar.



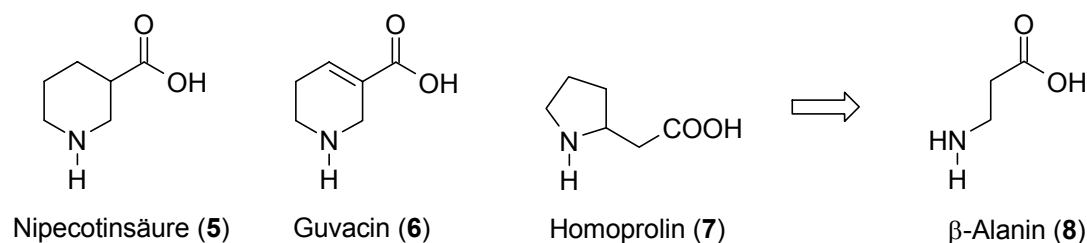
**Abbildung 4**

Ist die ZNS Erkrankung dagegen noch nicht so weit fortgeschritten, d.h. sind die GABAergen Neuronen zumindest noch hinlänglich aktiv, stehen als Alternative Mechanismen offen, bei denen die durch GABA hervorgerufene Neurotransmission durch Modulatoren verstärkt wird.

In der Therapie von Epilepsie werden heute vor allem Wirkstoffe wie Barbiturate (z.B. Phenobarbital (**2**)) oder Benzodiazepine verwendet (z.B. Diazepam (**3**)) (Abbildung 4), die als Modulatoren an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor binden und damit die Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber GABA verstärken.

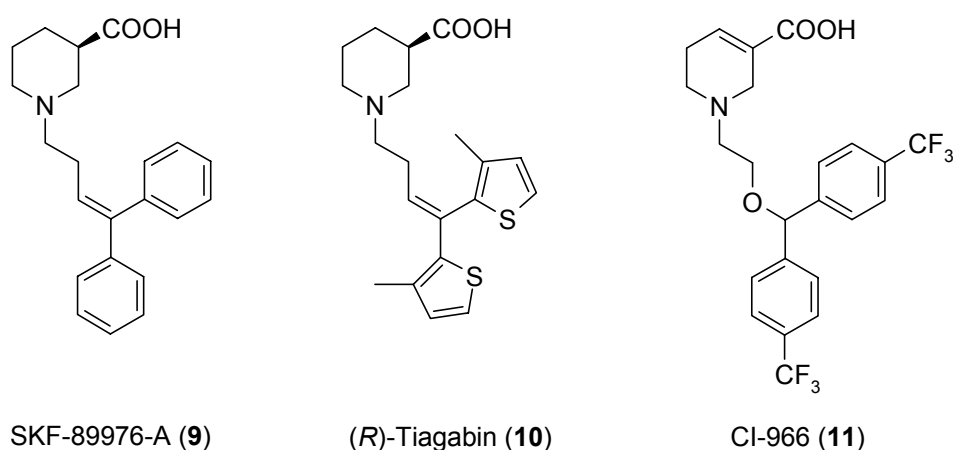
Der präsynaptische Abbau von GABA durch die GABA-Transaminase (GABA-T) lässt sich durch Vigabatrin (**4**) irreversibel inhibieren<sup>[29]</sup>: Vigabatrin zählt zur Klasse der "Suicid-Substrate". Nach seiner Aktivierung bindet es kovalent an das katalytische Zentrum des Enzyms. Durch die Hemmung des metabolischen GABA-Abbaus wird die Neurotransmission schließlich indirekt erhöht.

Werden die GABA-Transportproteine inaktiviert, wird GABA langsamer aus dem synaptischen Spalt entfernt. Auch dadurch wird die GABA-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht und die Dauer eines natürlich generierten Signals verlängert.



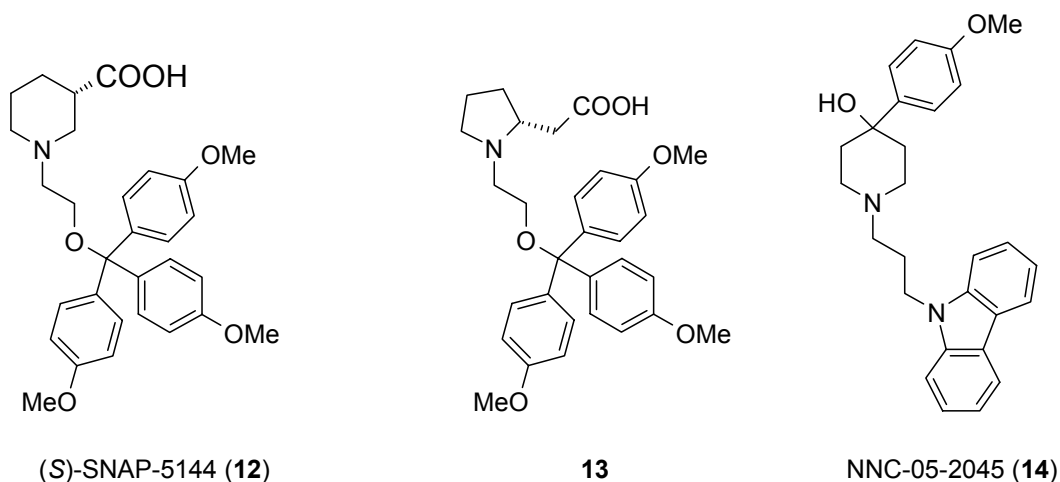
**Abbildung 5**

Als spezifische GABA-uptake-Inhibitoren wirken *in vitro* z.B. Nipecotinsäure (5), Guvacin (6) oder das von *Fülep* gefundene Pyrrolidinessigsäurederivat (7) (Abbildung 5)<sup>[30]</sup>. Therapeutisch sind sie jedoch wegen ihrer geringen ZNS-Gängigkeit nicht einsetzbar. Dieses Problem konnte durch Einführung von großen lipophilen Resten in diese Leitstrukturen überwunden werden (Abbildung 6, 9-11)<sup>[31]</sup>, wodurch sich auch zusätzlich noch die Affinität zu den GABA-uptake Proteinen erhöhte (Abbildung 5). CI-966 (11)<sup>[31b]</sup> und Tiagabin (10) wurden in klinischen Studien untersucht; letzteres ist inzwischen unter dem Handelsnamen Gabitril<sup>®</sup> als Antiepileptikum auf dem Markt<sup>[31c]</sup>.



**Abbildung 6**

Die aufgeführten Substanzen **9-11** sind nach *Borden* selektiv für den GAT-1-Subtyp der GABA-Transporter<sup>[31c]</sup>. Als ersten GAT-3-selektiven GABA-uptake Inhibitor entdeckte *Dhar*<sup>[32]</sup> das (*S*)-Nipecotinsäurederivat **12** ((*S*)-SNAP-5114, Abbildung 7). Die absolute Stereochemie dieser Verbindung hat einen großen Einfluss auf seine Wirkung. Die Affinität und Subtypenselektivität dieser Verbindung ist in entscheidender Weise von deren absoluter Konfiguration abhängig. Das (*S*)-Enantiomer vereint hohe Affinität und Subtypenselektivität, wohingegen für das (*R*)-Stereoisomer das Gegenteil der Fall ist. Weitere GAT-3-selektive Substanzen wurden von der Firma *Novo Nordisk*<sup>[33]</sup> (**14**) und *Fülep*<sup>[59]</sup> (**13**) gefunden.



**Abbildung 7**

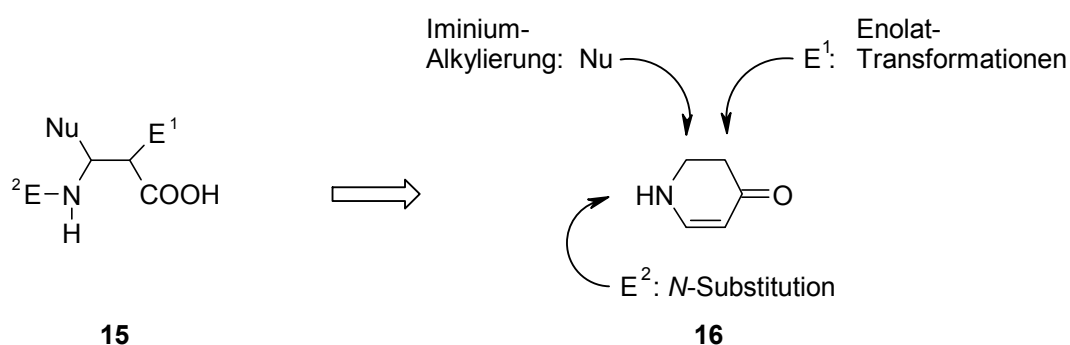
Subtypenselektive Inhibitoren, wie GAT-1- bzw. GAT-3-selektive Inhibitoren, sind wichtige Werkzeuge für Untersuchungen zu den Funktionen der einzelnen Transportproteine. Aber auch zum Erstellen von Struktur-Wirkungsstudien sind selektive Inhibitoren für die unterschiedlichen GABA-Transportproteine wichtig. Mangels Röntgenstrukturen der Transportproteine können Pharmakophormodelle nur auf der Grundlage bekannter Inhibitoren erstellt werden und hierfür ist eine möglichst breite Basis an subtypenselektiven Inhibitoren von entscheidender Bedeutung.

### 1.3 $\beta$ -Aminosäurederivate als Inhibitoren für den GABA-Transport ?

Auffällig ist auch, dass in den Leitstrukturen **5-7** eine  $\beta$ -Aminosäuresubstruktur enthalten ist (Abbildung 5).  $\beta$ -Alanin (**8**) selbst zeichnet sich durch eine relativ hohe Potenz und Selektivität zu Gunsten der GAT-3-Transporter aus<sup>[18]</sup>. Von daher bot sich  $\beta$ -Alanin (**8**) als Leitstruktur für die Entwicklung GAT-3-selektiver Verbindungen an.

Systematische Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR) für  $\beta$ -Aminosäurederivate an GABA-Transportproteinen sind bisher noch nicht publiziert worden. Hierfür ist es erforderlich,  $\beta$ -Aminosäuren mit einer großen strukturellen Vielfalt zu untersuchen. Vor diesem Hintergrund sollte eine neue Synthesemethode entwickelt werden, die einen flexiblen Zugang selbst zu hoch substituierten  $\beta$ -Aminosäuren ermöglicht (Schema 1).

### Schema 1



Darüber hinaus bestand der Wunsch, dass das zu entwickelnde Verfahren auch eine stereoselektive Darstellung von  $\beta$ -Aminosäuren (**15**) gestattet: D.h. 2,3-disubstituierte  $\beta$ -Alaninderivate sollten diastereoselektiv zugänglich sein, um stereochemische Effekte auf die biologische Wirksamkeit erfassen zu können. Ferner musste ein Weg gefunden werden, auf dem chirale  $\beta$ -Aminosäuren auch in enantiomerenreiner Form zugänglich sind. Schließlich wurde beim (S)-SNAP-5114 (**12**) ein deutlicher Einfluss der absoluten Konfiguration auf die Wirkung festgestellt.

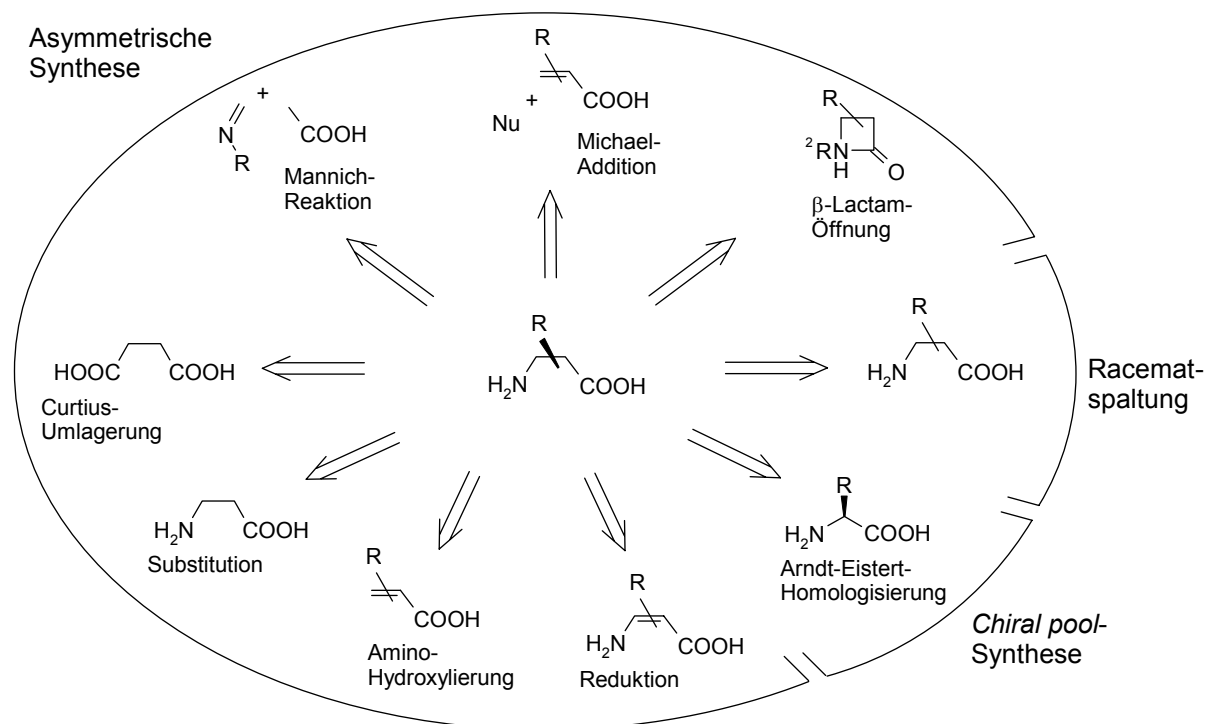
Das Dihydropyridon **16** erfüllt die aufgeführten Anforderungen in idealer Weise und ist damit eine günstige Vorstufe für  $\beta$ -Aminosäuren (Schema 1). Deswegen wurden in dieser Arbeit Studien zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonderivaten **16** angestellt und Methoden zur Transformation von Dihydropyridonderivaten **16** in  $\beta$ -Aminosäurederivate **15** entwickelt.

## 2 Kenntnisstand

### 2.1 Gewinnung von $\beta$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form

$\beta$ -Aminosäuren sind durch Racematspaltungen sowie durch *chiral pool*- und durch asymmetrische Synthesen in enantiomerenreiner Form<sup>[66]</sup> zugänglich (Schema 2). Racematspaltungen haben jedoch den Nachteil, dass maximal Ausbeuten von 50 Prozent pro Enantiomer erreichbar sind, falls das unerwünschte Enantiomer nicht zurückgeführt werden kann. Der große Vorteil von *chiral pool*-Synthesen liegt in der kommerziellen Verfügbarkeit vieler  $\alpha$ -Aminosäuren in hoher optischer Reinheit. Eingeschränkt wird die Nützlichkeit dieses Konzeptes durch die begrenzte Zahl kommerziell erhältlicher  $\alpha$ -Aminosäuren. Eine herausragende Bedeutung bei der Gewinnung von  $\beta$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form haben hingegen die asymmetrischen Synthesen erlangt<sup>[66b]</sup>. Unter diesen nehmen Auxiliar-kontrollierte Synthesen in der Literatur den größten Umfang ein. Dagegen sind katalytische Varianten noch nicht allgemein einsetzbar.

**Schema 2**

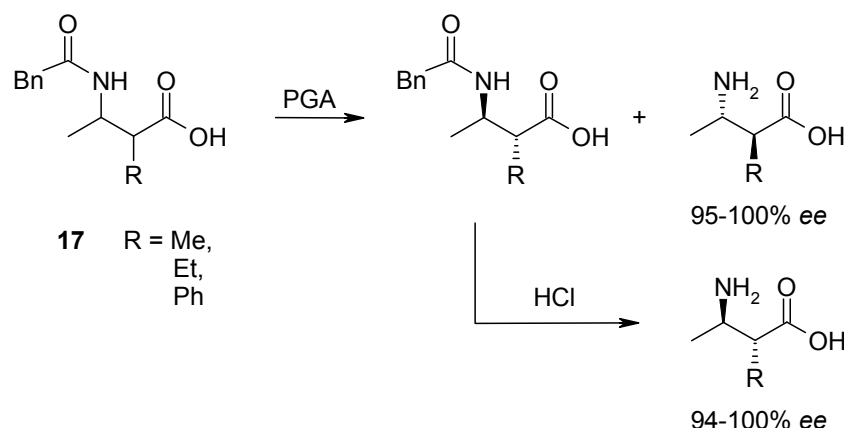




Racematspaltungen von  $\beta$ -Aminosäurederivaten durch Kristallisation als diastereomere Salze mit enantiomerenreinen Aminbasen wie Ephedrin oder enantiomerenreinen Säuren wie Weinsäure, Mandelsäure oder Camphersulfonsäure stellen ein aufwendiges und langwieriges Verfahren dar, da häufig mehrfach, fraktioniert umkristallisiert werden muss, um schließlich enantiomerenreine  $\beta$ -Aminosäurederivate zu isolieren<sup>[66b]</sup>.

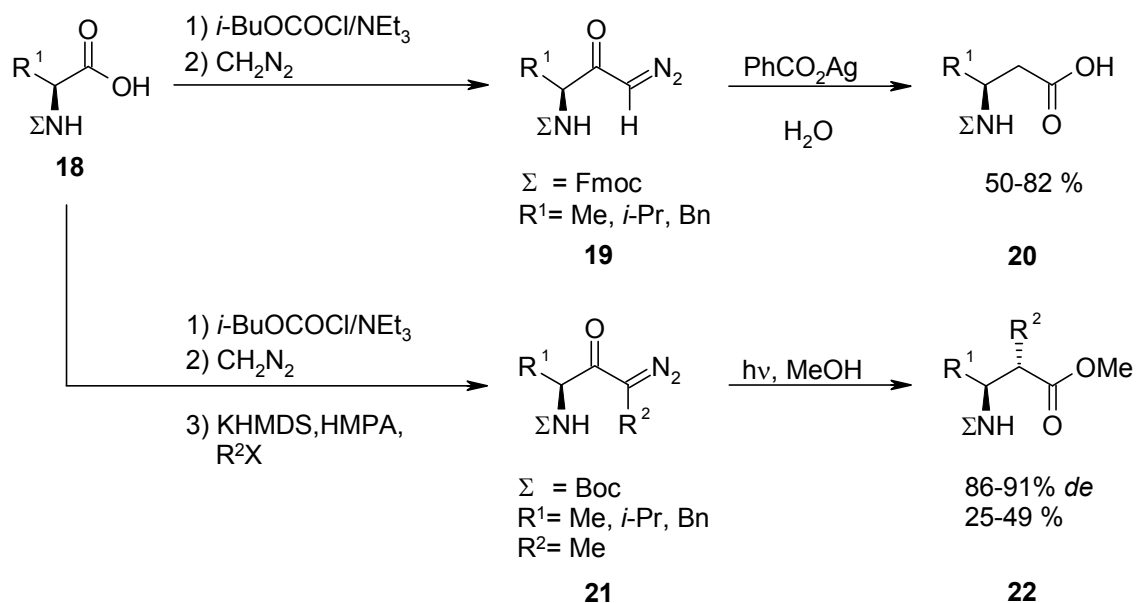
Enzymatische Racematspaltungsmethoden von  $\beta$ -Aminosäuren haben bisher nur geringe Bedeutung erlangt - im Gegensatz zur Isolierung von  $\alpha$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form. Der Grund dürfte in der geringen Enantioselektivität sowie in der meist geringen Substrattoleranz der Enzyme bei der Umsetzung von  $\beta$ -Aminosäurederivaten zu sehen sein<sup>[66b]</sup>. Am effizientesten erwiesen sich bisher die Methoden von *Soloshonok et al.*<sup>[34a]</sup> bzw. *Cardillo et al.*<sup>[34b]</sup>, bei denen *N*-Phenylacetyl-derivate **17** mit Penicillin-Acylase (PA) bzw. Penicillin-G-Acylase (PGA) enzymatisch hydrolysiert wurden (Schema 3).

**Schema 3**



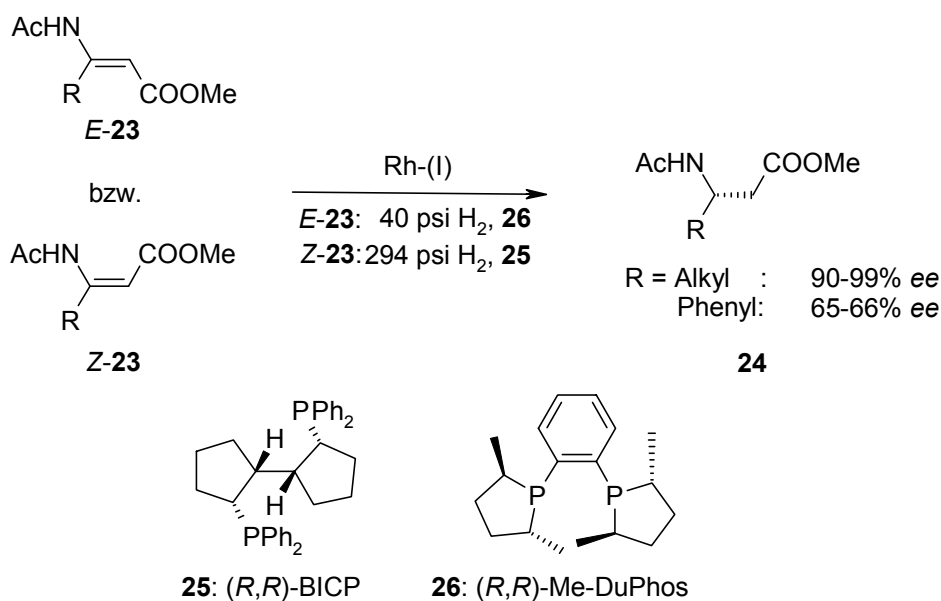
Von den *chiral pool*-Strategien ist vor allem die Arndt-Eistert-Homologisierung von  $\alpha$ -Aminosäuren **18** unter Bildung von  $\beta$ -Aminosäuren **20** bzw. **22** zu nennen (Schema 4). Bei der von *Liguori et al.*<sup>[35]</sup> beschriebenen Methode verläuft die Umsetzung des Säurechlorids von **18** mit Diazomethan über die Diazoketone **19** annähernd quantitativ. Eine Racemisierung oder Veresterung tritt nicht auf. Versuche zur Synthese von  $\alpha,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren **22** durch Alkylierung der Diazoverbindung **21** - am Kohlenstoff der Diazo-Einheit - gefolgt von einer Wolff-Umlagerung führten nur in schlechten Ausbeuten zu den Produkten **22**<sup>[36]</sup>. Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht in der schwierigen Handhabbarkeit und Toxizität von Diazomethan, weshalb sich Anwendungen in der Regel auf kleinere Ansätze beschränken<sup>[66b]</sup>.

## Schema 4



Die organische Synthesechemie eröffnet eine ganze Reihe von Möglichkeiten zur asymmetrischen Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren (vgl. Schema 2 auf Seite 10). Zur Gewinnung von  $\beta$ -Aminosäuren in enantiomerenreiner Form nehmen asymmetrische Synthesen in der Literatur im Vergleich zu *chiral pool*-Synthesen und Racematspaltungsmethoden sogar den größten Raum ein<sup>[66]</sup>.

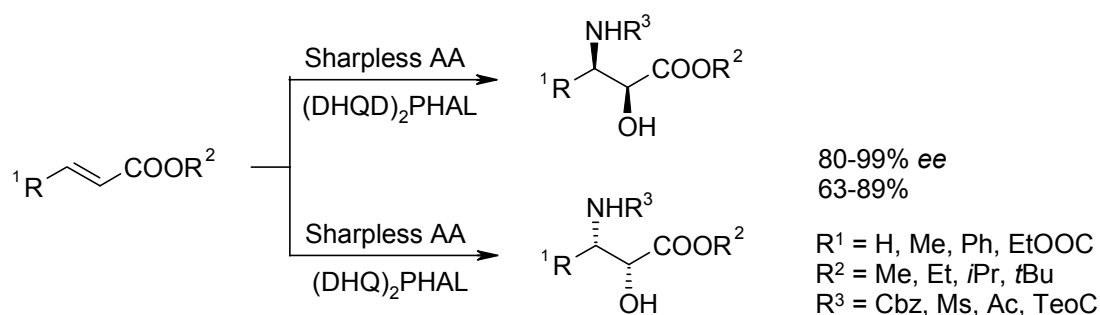
## Schema 5



*Zhang et. al.*<sup>[37]</sup> gingen von 3-Aminoacrylaten **23** aus, die sie unter Rhodium-I-Katalyse in Gegenwart chiraler Phosphinliganden wie **25** bzw. **26** unter Bildung der  $\beta$ -Aminosäuren **24** hydrierten (Schema 5). Für Phenyl-substituierte Acrylate **23** werden allerdings nur geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten. Auch müssen für *E/Z*-isomere Edukte die Reaktionsbedingungen wie die Liganden separat optimiert werden.

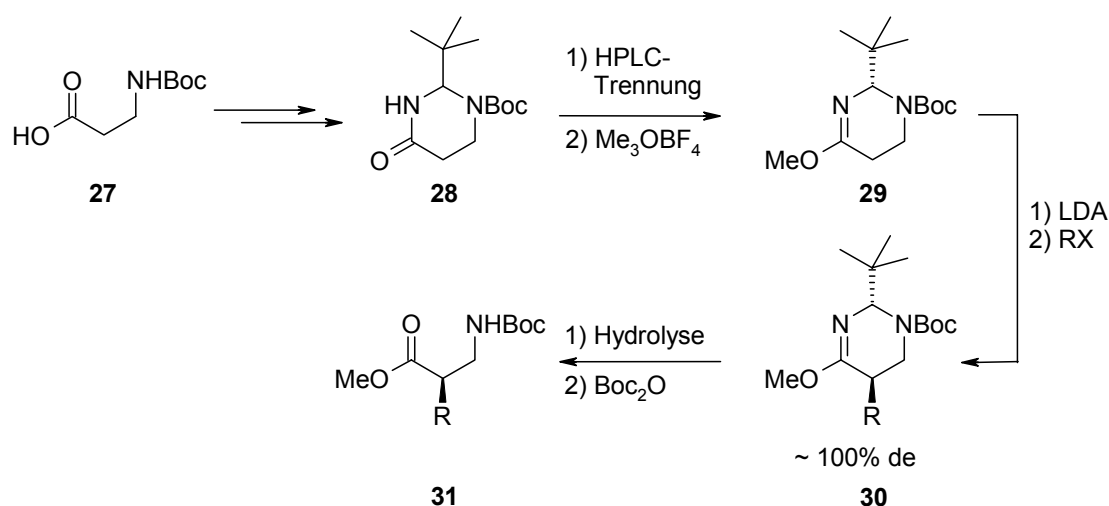
Mit der asymmetrischen Aminohydroxylierung von Olefinen nach *Sharpless et al.* ist es möglich, aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -Aminosäuren darzustellen<sup>[38]</sup> (Schema 6). Ein besonderer Vorteil dieser Methode liegt darin, dass bei Einsatz von Dihydroquinidin (DHQD) bzw. Dihydroquinin (DHQ) als chirale Liganden Produkte mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration entstehen. Allerdings ist die Regio-selektivität der Oxidationsreaktion häufig gering, was sich in teilweise schlechten Ausbeuten niederschlägt. Auch die Enantioselektivität ist oft stark von der Substratstruktur<sup>[66b]</sup> abhängig, wodurch sich ein hoher Optimierungsaufwand ergibt.

### Schema 6



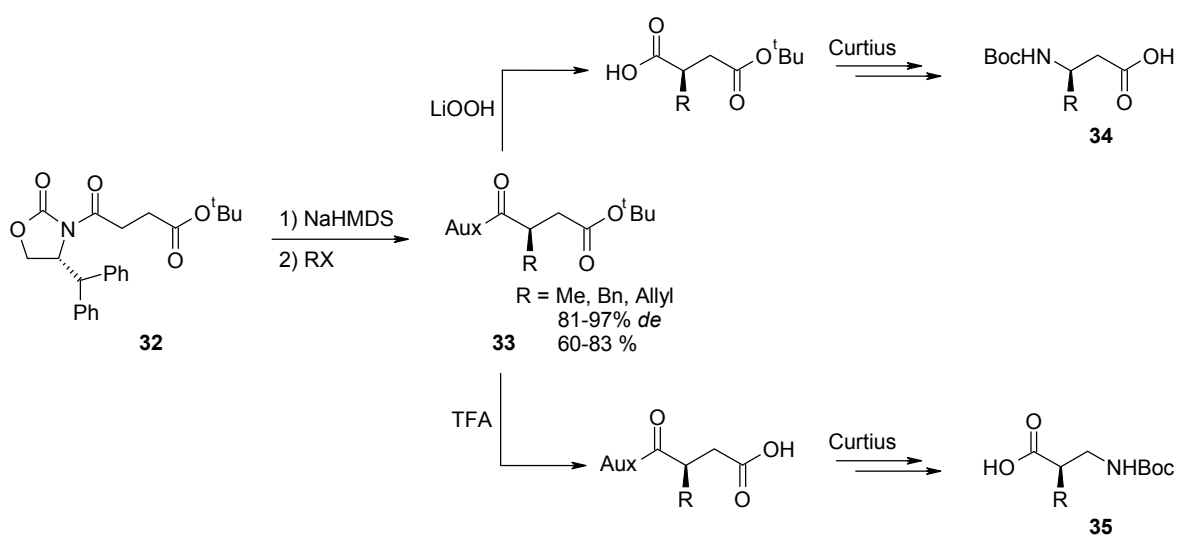
Zur Synthese von  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Aminosäuren haben *Seebach et al.*<sup>[39]</sup> das Hydropyrimidin-Auxiliar **29** eingeführt (Schema 7), das aus dem *N*-BOC-geschützten  $\beta$ -Alanin **27** zugänglich ist. Für die Gewinnung des enantiomerenreinen Auxiliars **29** muss allerdings auf der Stufe von **28** eine präparative Racematspaltung auf einer chiralen HPLC-Säule vorgenommen werden. Der Baustein **29** kann aber hochdiastereoselektiv und mit guten Ausbeuten alkyliert werden. Hydrolytische Spaltung der Alkylierungsprodukte **30** und Wiedereinführung der BOC-Gruppe ergeben schließlich die geschützten Aminosäuren **31**.

## Schema 7



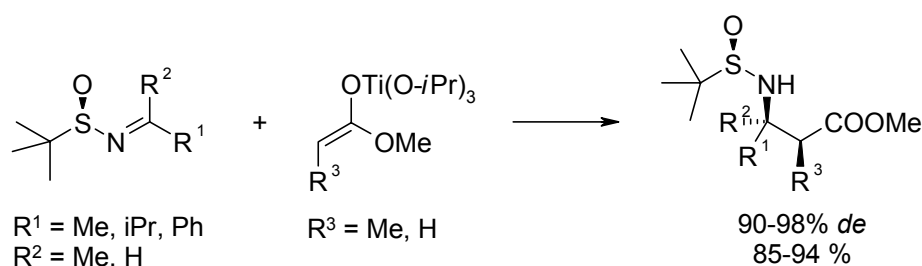
*Sibi et al.* <sup>[40]</sup> entwickelten eine flexible Methode, die es erlaubt, aus 1,4-Dicarbonsäurederivaten **32** durch Curtius-Umlagerungen sowohl  $\alpha$ -substituierte  $\beta$ -Aminosäuren **34** wie  $\beta$ -substituierte  $\beta$ -Aminosäuren **35** darzustellen (Schema 8): Nach Alkylierung von **32**, die mit ordentlicher bis sehr guter Diastereoselektivität verläuft, wird chemoselektiv entweder die Ester- oder die Imidfunktion von **33** hydrolysiert. Anschließend Curtius- und Hydrolysereaktionen sowie Schutzgruppentransformationen ergaben die N-Boc-geschützten Aminosäuren **34** und **35** unter der für Curtiusreaktionen üblichen Retention der Stereochemie.

## Schema 8



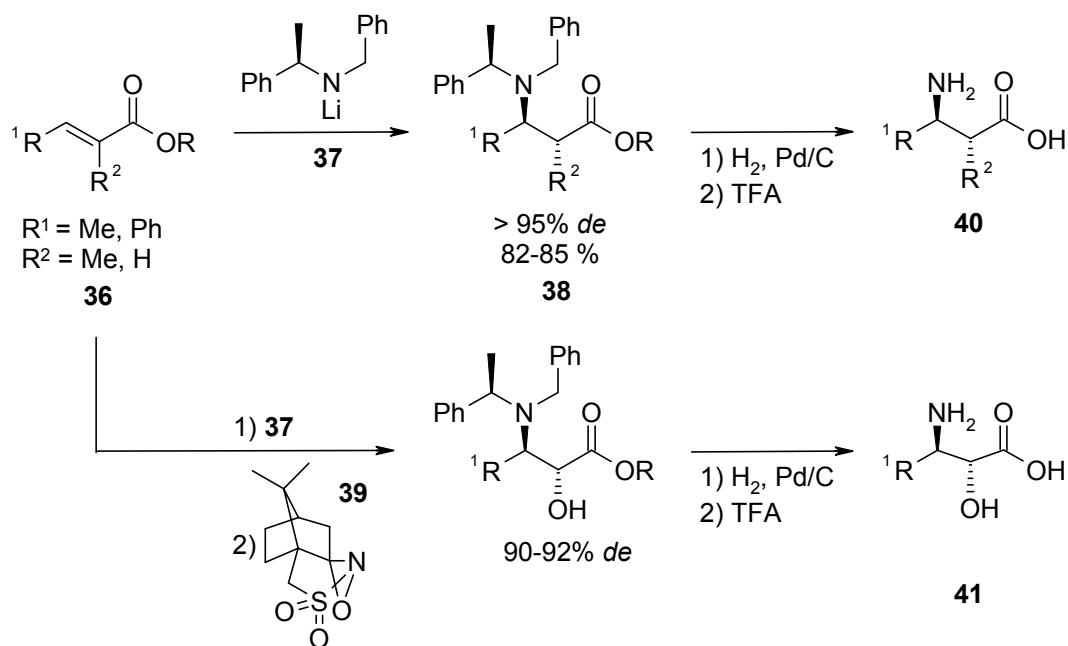
Asymmetrische Mannich-artige Reaktionen von Iminen mit Esterenolaten eröffnen einen bezüglich des Substitutionsmusters besonders flexiblen Zugang zu  $\beta$ -Aminosäuren (Schema 9). *Ellman et al.* <sup>[41]</sup> gingen von unterschiedlich substituierten chiralen Sulfiniminen und "Titan-Carbonsäureesterenolaten" aus und setzten diese in guten Diastereoselektivitäten und Ausbeuten zu  $\beta$ -substituierten sowie  $\beta,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren um. Im Allgemeinen unterliegt diese Synthesestrategie jedoch gewissen Einschränkungen. Die Iminfunktion besitzt nur eine relativ geringe Elektrophilie und kann leicht zu Enaminen tautomerisieren<sup>[66b]</sup>.

**Schema 9**



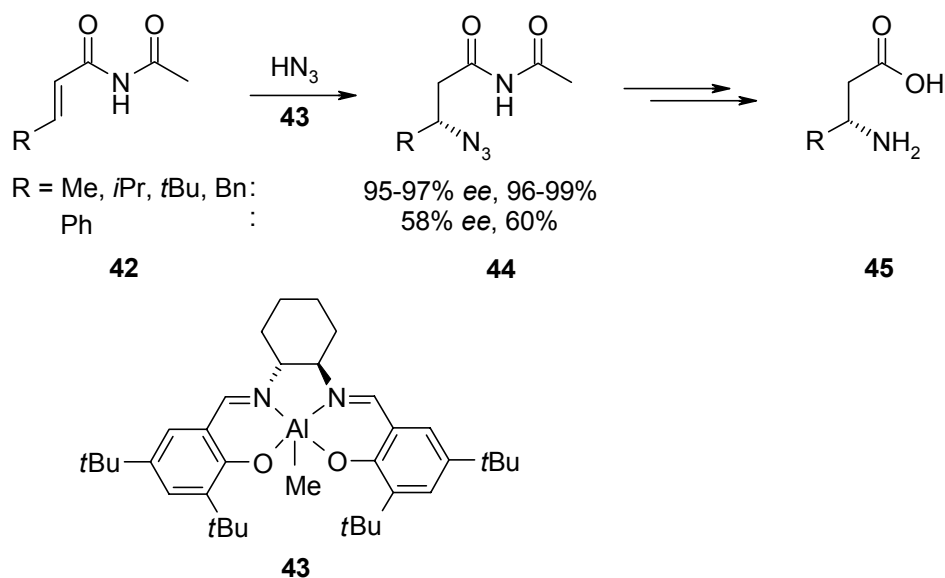
Unter den bisher bekannten Synthesestrategien für  $\beta$ -Aminosäuren stellt die konjugierte Addition von Nukleophilen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester eine besonders attraktive Lösung dar<sup>[66b]</sup>. Für reagenskontrollierte, stereoselektive Additionen wurden chirale Amine als Ammoniak-Äquivalente eingesetzt, welche gut in enantiomerenreiner Form zugänglich sind. *Davies et al.* <sup>[42]</sup> addierten beispielsweise *N*-Benzyl-phenylethylamid (**37**) an eine Reihe unterschiedlich substituierter  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester **36** (Schema 10). Die Diastereoselektivitäten waren in allen Fällen sehr gut. Anschließende hydrogenolytische Debenzylierung und Esterhydrolyse führten abschließend zu  $\beta$ -substituierten bzw.  $\alpha$ -Methyl,  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Aminosäuren **40**. Durch die diastereoselektive Oxidation des intermediären Esterenolats mit dem Oxaziridin **39** lassen sich sogar  $\beta$ -substituierte  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -aminosäuren **41** synthetisieren<sup>[43]</sup>.

## Schema 10



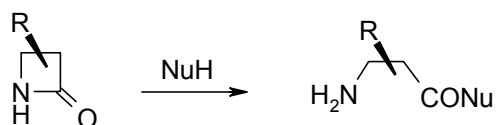
Eine katalytische, enantioselektive Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren eröffnet die Addition von *N*-Nukleophilen an Michaelssysteme in Gegenwart chiraler Lewis-Säuren. *Jacobsen et al.* <sup>[44]</sup> verwendeten Azid als Nukleophil und einen chiralen (Salen)Al(III)-Komplex **43** als Lewis-Säure. Die Ausbeuten wie die Selektivitäten waren für die gezeigten Fälle durchweg gut - außer bei Verwendung von Zimtsäureimid als Edukt (Schema 11). Hydrolyse der Imidfunktion und Reduktion des Azidrestes führten schließlich zu den  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Aminosäuren **45**.

## Schema 11



Abschließend sei noch die Möglichkeit erwähnt, durch Ringöffnung von  $\beta$ -Lactamen mit Nukleophilen  $\beta$ -Aminosäuren zu synthetisieren<sup>[45]</sup> (Schema 12). Etablierte Methoden zur Gewinnung von  $\beta$ -Lactamen in enantiomerenreiner Form<sup>[46]</sup> können so auch zur Synthese von enantiomerenreinen  $\beta$ -Aminosäuren genutzt werden.

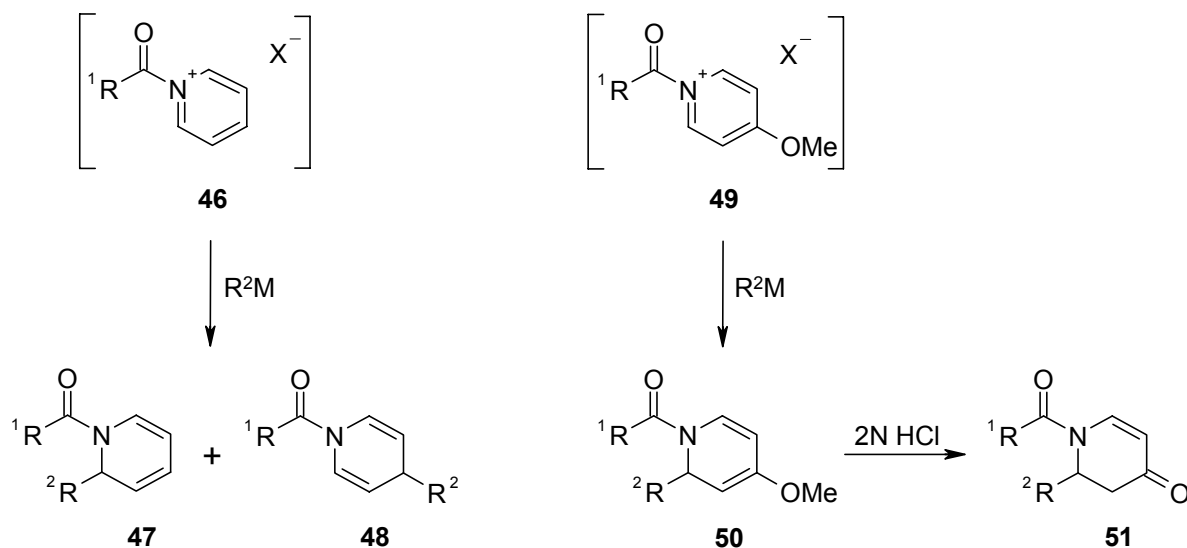
**Schema 12**



## 2.2 Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen

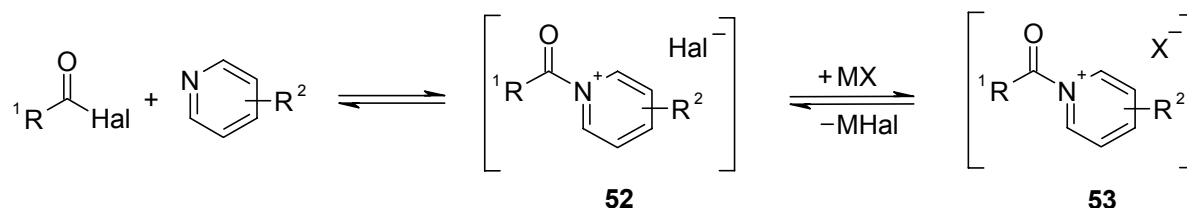
Die Addition von Kohlenstoffnukleophilen an die *N*-Acylpyridiniumionen **46** bzw. **49** bietet einen vielseitigen Zugang zu den Dihydropyridinen **47**, **48** und **50** bzw. zu den Dihydropyridonen **51**<sup>[54]</sup> (Schema 13). Die Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen aus unsubstituierten Pyridinen **46** durch Nukleophile kann in 2- oder 4-Position erfolgen. Die Regioselektivität hängt von der Art des Nukleophils ab<sup>[47]</sup>: Harte Nukleophile wie Grignardreagenzien addieren sich bevorzugt an die 2-Position (**47**), wohingegen weiche Nukleophile wie Kupfer- oder Zinkorganyle die 4-Position angreifen (**48**). Wird 4-Methoxypyridin (**61**) eingesetzt, so werden nach saurer Aufarbeitung 2-substituierte 2,3-Dihydropyridone **51** erhalten.

**Schema 13**



Zur Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen sind eine Reihe von Methoden entwickelt worden<sup>[48]</sup>. Die einfachste und eleganteste Methode besteht in der Acylierung von Pyridinen mit Säurehalogeniden (Schema 14). Da im Rahmen dieser Arbeit *N*-Acylpyridiniumionen ausschließlich auf diese Weise dargestellt wurden, soll hier nur diese Methode eingehend diskutiert werden.

**Schema 14**



Bei der Reaktion von Pyridin mit einem Säurehalogenid zu einem *N*-Acylpyridiniumion **52** handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion<sup>[49,50]</sup>. Die Lage des Gleichgewichts kann mehr auf der Seite der Edukte liegen, vor allem wenn sterisch anspruchsvolle Säurereste oder elektronenarme und damit wenig nukleophile Pyridine verwendet werden<sup>[50,51,93]</sup>.

In der Literatur wurde beschrieben, dass schon eine geringe Konzentration von *N*-Acylpyridiniumionen **52** genügen kann, um zu den gewünschten Produkten zu gelangen<sup>[52]</sup>. Voraussetzung ist eine schnellere Addition des Nukleophils an das *N*-Acylpyridiniumion als an das Säurehalogenid. In Kombination mit einer schnellen Gleichgewichtseinstellung zwischen Säurehalogenid und Pyridin zum *N*-Acylpyridiniumion **52** kann dies in guten Ausbeuten zum Alkylierungsprodukt führen.

Um das Gleichgewicht stärker bzw. vollständig auf die Seite der *N*-Acylpyridiniumionen **52** zu verschieben, können die Umsetzungen in weniger polaren Lösungsmitteln wie Toluol oder Tetrahydrofuran durchgeführt werden, in denen Pyridiniumionen schwerlöslich sind und für gewöhnlich ausfallen<sup>[50]</sup>. Allerdings werden heterogene Reaktionen stark von Kristalleigenschaften, Oberflächenphänomenen und Diffusionsvorgängen bestimmt. Deswegen sind heterogene Reaktionen schwerer rational zu verstehen und experimentelle Untersuchungen gestalten sich komplizierter. Vor allem beim rationalen Design von chiralen Auxiliaren zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen an



*N*-Acylpyridiniumionen **52** stellt dies ein Problem dar: Dafür sind möglichst genaue Vorstellungen vom Übergangszustand bei der Übertragung eines Nukleophils auf das *N*-Acylpyridiniumion **52** essentiell.

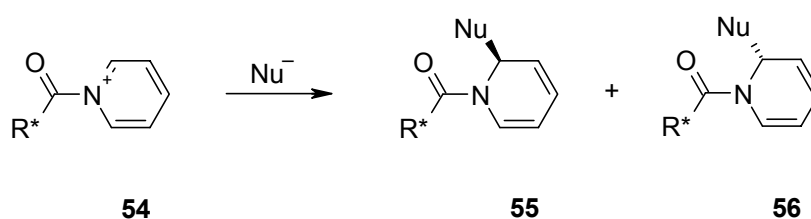
Aber auch ganz allgemein sind Methoden von Interesse, mit denen es gelingt, *N*-Acylpyridiniumionen in homogener Lösung quantitativ zu generieren. Dies kann z.B. durch Zusatz von AgOTf, NaOTf, LiOTf, AgBF<sub>4</sub> oder Trimethylsilyltriflat geschehen<sup>[53,93]</sup> (Schema 14). Mit diesen Reagenzien wird das bei der *N*-Acylpyridiniumion-Bildung freiwerdende Halogenid abgefangen und durch weniger nukleophile Anionen wie Tetrafluoroborat oder Triflat ersetzt. *Yamaguchi et al.*<sup>[53]</sup> verwendeten diese Additive in katalytischen Mengen und führten die dabei beobachtete größere Reaktivität und Elektrophilie der Pyridiniumionen **53** bei der Addition von Nukleophilen auf die geringere Nukleophilie der Triflat- bzw. Tetrafluoroboratgegenionen zurück.

Von unserer Arbeitsgruppe<sup>[51,93]</sup> wurde belegt, dass bei Verwendung von Trimethylsilyltriflat in stöchiometrischen Mengen die Gleichgewichtslage zwischen Säurehalogenid und *N*-Acylpyridiniumion **53** stark beeinflusst wird. Vor allem bei weniger nukleophilen Pyridinen wie Nipecotinsäuremethylester oder 4-Phenylpyridin ist dieser Effekt dramatisch: Ohne TMSOTf-Zusatz konnten in <sup>1</sup>H NMR-Versuchen in Deuterodichlormethan keine *N*-Acylpyridiniumionen nachgewiesen werden, mit TMSOTf-Zusatz dagegen als Hauptspezies. Auf die nachfolgenden Abfangreaktionen mit Metallorganylen hatte der Trimethylsilyltriflat-Zusatz bei diesen Pyridinen auch eine deutliche Steigerung der Ausbeuten zur Folge.

## 2.3 Asymmetrische Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen

Die methodischen Grundlagen zur Darstellung von *N*-Acylpyridiniumionen **54** und zur Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen **54** sind weit entwickelt (Schema 15). Die mit solchen Umsetzungen zugänglichen chiralen Additionsprodukte **55** bzw. **56** sind wertvolle Zwischenprodukte, die Zugang zu einer Vielzahl von Naturstoffen eröffnen<sup>[54]</sup>. Asymmetrische Synthesen auf der Grundlage dieser Chemie sind deshalb von großem Nutzen. Um solche zu realisieren, bieten sich *N*-Acylpyridiniumionen **54** mit einem chiralen und enantiomerenreinen Acylrest  $R^*$  an.

Schema 15

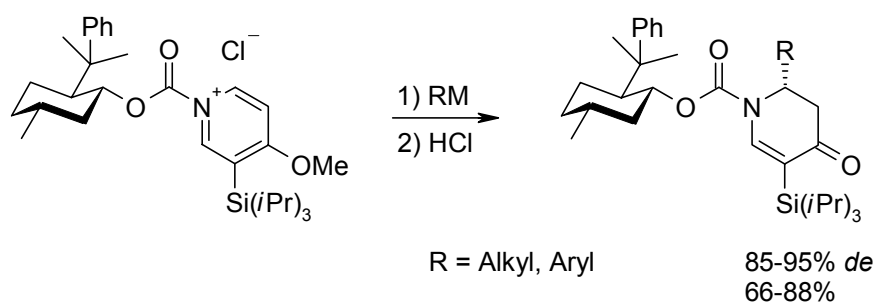


Um mit der chiralen Hilfsgruppe die gewünschte asymmetrische Induktion zu erreichen, sind im Prinzip zwei unterschiedliche Auxiliarkonzepte denkbar: Zum einen kann ein Auxiliar eingesetzt werden, das die diastereotopen Seiten des Pyridiniumions **54** sterisch differenziert, d.h. so abschirmt, dass sich das Nukleophil möglichst nur von einer Seite addieren kann. Auf diese Weise wird einer der diastereomeren Reaktionspfade deaktiviert.

Zum anderen kann die asymmetrische Induktion auch darauf beruhen, dass die Addition entlang eines Reaktionspfades erleichtert wird. Dazu können Auxiliare mit einer funktionellen Gruppe eingesetzt werden, die als Donoren mit Lewis-sauren Metallorganen Komplexe bilden. Der Alkylrest wird dann aus diesem Komplex auf das *N*-Acylpyridiniumion **54** übertragen. Durch diese so genannte Präkomplexierung soll, so die Überlegung, eine Reaktivkonformation so favorisiert werden, dass der Alkylrest vom Metallorganyl auf das prochirale Reaktionszentrum in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff stereoselektiv übertragen wird.

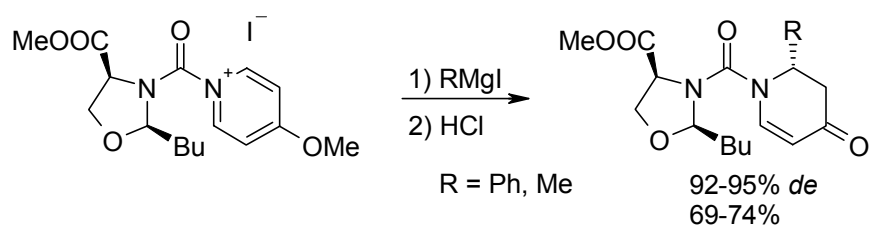
Zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen wurden bisher unterschiedliche Acylderivate als Auxiliare eingesetzt. *Comins et al.*<sup>[51b]</sup> setzten als chirales Auxiliar den 8-Phenylmenthyloxycarbonylrest ein (Schema 16). Allerdings muss in 3-Position des Pyridinrings ein sterisch anspruchsvoller Substituent vorhanden sein, um gute Diastereoselektivitäten zu erzielen, wodurch diese Methode aber wegen der für die Einführung und Abspaltung erforderlichen Schritte an Effizienz verliert.

**Schema 16**



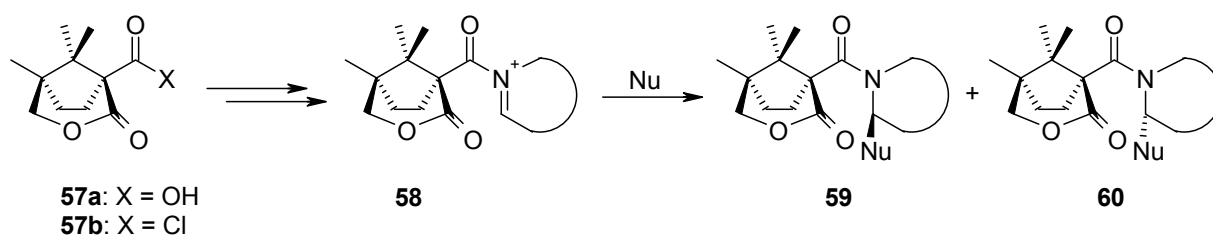
Von *Streith et al.*<sup>[51c]</sup> wurde ein chirales Oxazolidinderivat als Auxiliar verwendet (Schema 17). Additionen von Nukleophilen an *N*-Acyropyridiniumionen verlaufen damit im Unterschied zum Verfahren von *Comins et al.* auch ohne weitere Hilfssubstituenten am Pyridin mit guten Stereoselektivitäten. Von Nachteil sind allerdings die drastischen Reaktionsbedingungen, die erforderlich sind, um das Auxiliar wieder abzuspalten (konzentrierte Salzsäure).

**Schema 17**



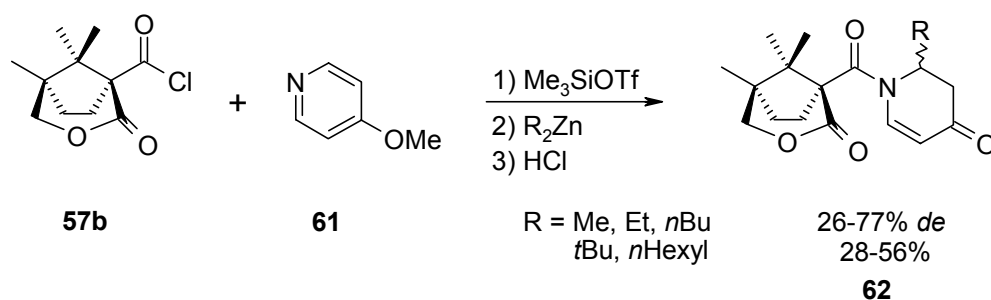
Carbonsäurederivate als chirale Auxiliare zur asymmetrischen Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen wurden bisher vorrangig von unserer Arbeitsgruppe<sup>[51a]</sup> bearbeitet. Als Auxiliar kam bisher vorzugsweise die Bicyclolactoncarbonsäure **57a**, meist in Form des Säurechlorids **57b**, zum Einsatz (Schema 18), zumal sich diese z.B. bei Alkylierungen von *N*-Acyliminiumionen **58** zur stereoselektiven Synthese von Isochinolin-<sup>[55,56]</sup> und Piperidinderivaten<sup>[57,58,59,60,61]</sup> bestens bewährt hat.

**Schema 18**



Bei der asymmetrischen Addition von Metallorganen an *N*-Acylpyridiniumionen aus 4-Methoxypyridin (**61**), 4-Phenylpyridin oder Nipecotinsäuremethylester und **57** als chiraalem Auxiliar wurden jedoch noch keine idealen Diastereoselektivitäten erzielt<sup>[51,62]</sup>, wie das Beispiel mit 4-Methoxypyridin (**61**) in Schema 19 veranschaulicht.

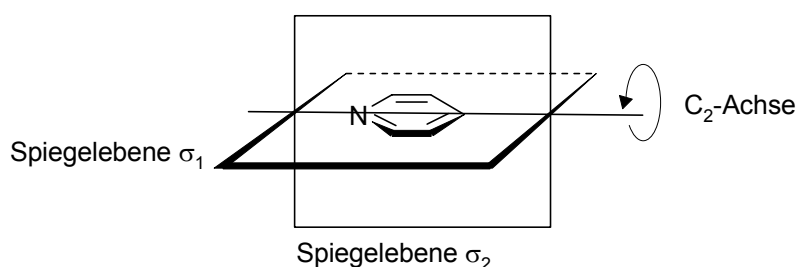
**Schema 19**



### 3 Zielsetzung

#### 3.1 Neue Ansätze zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonen

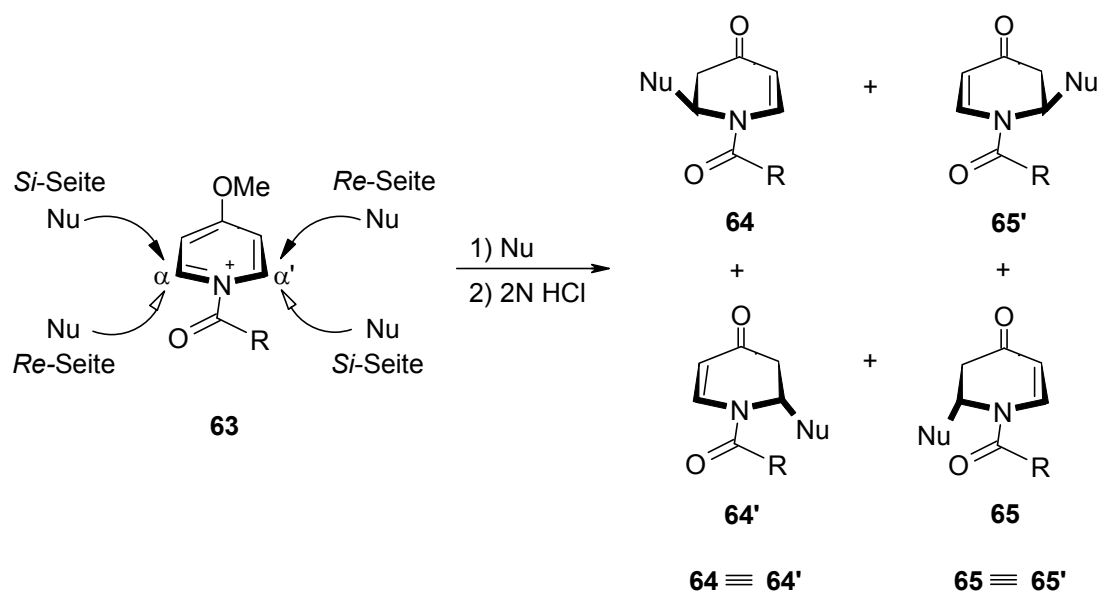
Pyridin besitzt als Symmetrieelemente zwei Spiegelebenen und eine  $C_2$ -Achse (Abbildung 8). Jede der beiden Spiegelebenen überführt zwei enantiotope Halbräume ineinander. Da sich die beiden Spiegelebenen schneiden, entstehen vier Viertelräume. Durch die  $C_2$ -Achse werden jeweils zwei dieser Viertelräume ineinander überführt, d.h. je zwei Viertelräume sind zueinander homotop.



**Abbildung 8**

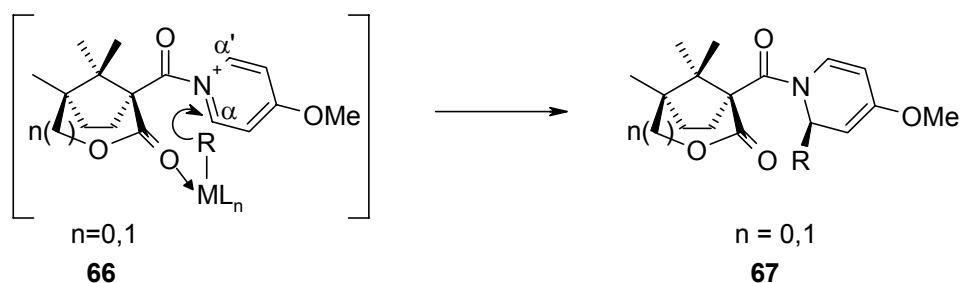
Bei der Addition von Nukleophilen an die  $\alpha$  bzw.  $\alpha'$ -Positionen von Pyridiniumresten entstehen zwei Stereoisomere (Schema 20): Zwei zueinander enantiomere Verbindungen, falls der Acylrest R achiral ist; bzw. zwei Diastereomere, falls der Acylrest R chiral ist. Mit einem geeigneten chiralen Rest R als Auxiliar sollte es möglich sein, die Addition von Nukleophilen diastereoselektiv zu gestalten, so dass vorzugsweise **64** oder **65** entsteht.

## Schema 20



Als chirale Auxiliare für asymmetrische Additionen<sup>[49,57]</sup> von Nukleophilen an *N*-Acetylpyridiniumionen eignen sich chirale Carbonsäuren mit einer Komplexierungsstelle für die Koordination von Metallorganen, wie u.a. von *Paintner*<sup>[57,60]</sup>, gezeigt wurde. Die Komplexierungsstelle des Auxiliars soll durch Präkomplexierung von Lewis-sauren Organometallverbindungen eine räumlich definierte Vororientierung der Nukleophile zu den prochiralen Zentren in  $\alpha$ - und  $\alpha'$ -Position erzwingen (Schema 21), so dass die Addition von Nukleophilen diastereoselektiv erfolgt. Beispiele hierzu wurden auch von *Maurus*<sup>[63a]</sup> vorgestellt. Er ging von 4-Methoxypyridin (61) aus, das er mit verschiedenen Lactoncarbonsäuren als Auxiliare zu den *N*-Acetylpyridiniumionen 66 umsetzte (Schema 21). Anschließende Abfangreaktionen mit Metallorganen ergaben die Dihydropyridine 67.

## Schema 21



Als Induktionsmodell<sup>[63]</sup> wurde - wie bereits oben allgemein angedeutet - eine Präkoordination des Metallorganyls am Carbonylsauerstoff der Lactone von **66** angenommen. Dieser Komplex sollte dazu führen, dass ein Rest vom Metall - in einem zyklischen Übergangszustand - bei der gezeigten Konformation nur noch auf die  $\alpha$ -Position des Pyridiniumions **66** übertragen werden kann (Schema 21). Diese Übertragung sollte nur von der der Carbonylgruppe zugewandten Seite möglich sein und somit diastereoselektiv verlaufen. Wegen des zu großen Abstandes wäre eine Übertragung auf die  $\alpha'$ -Position ausgeschlossen. Eine 180°-Drehung des 4-Methoxypyridiniumrests um die Amidbindung ist für die Stereodifferenzierung ohne Belang, da das System damit wieder mit sich zur Deckung kommt. Die Diastereoselektivitäten bei den Systemen von *Maurus*<sup>[63a]</sup> waren jedoch in der Regel wenig zufriedenstellend. Für die Entwicklung neuer Konzepte zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen werden nachfolgend die Mängel der bisherigen Methode<sup>[51]</sup> analysiert. In den Komplexen **66** sollte die Übertragung des Restes R vom Metallorganyl auf das Pyridiniumion aus sterischen Gründen auf die  $\alpha$ -Position und nicht auf die  $\alpha'$ -Position erfolgen (Schema 21). Die wenig zufriedenstellenden Diastereoselektivitäten mit der bisherigen Methode könnten darauf zurückzuführen sein, dass diese Annahme nicht erfüllt ist, oder dass das chirale Auxiliar die beiden diastereotopen Seiten der  $\alpha$ -Position im Komplex **66** doch nicht so eindeutig differenzieren konnte. Neben **66** könnten noch Reaktivkonformationen von Bedeutung sein, bei denen sich das Nukleophil von der "Rückseite" an die  $\alpha$ -Position addieren kann.

Möglicherweise wurde der Rest R vom Metall auf die *N*-Acylpyridiniumionen **66** auch übertragen, ohne dass eine Vorkomplexierung stattfand. Die Differenzierung der diastereotopen Seiten des Pyridiniumions **66** durch das Auxiliar auf Grund von rein sterischen Effekten ist sicher sehr gering und lässt keine guten Diastereoselektivitäten erwarten. Es wäre aber auch denkbar, dass konkurrierende Reaktionsmechanismen mit entgegengesetzter Induktionsrichtung die Diastereoselektivitäten schmälern.

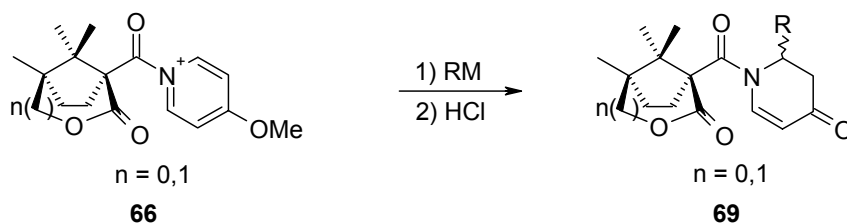
Die im Rahmen dieser Arbeit verfolgten Konzepte zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen sind in Schema 22 (Weg A, B und C) zusammengefasst. Zum einen sollte mit 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) ein Pyridin mit geringerer Symmetrie als Edukt für das *N*-Acylpyridiniumion **71** verwendet werden (Weg A). Das chirale Auxiliar muss in **71** nur noch die diastereotopen Seiten in der

unsubstituierten 6-Position unterscheiden und nicht wie in **66** die diastereotopen Seiten der 2- und 6-Position. Somit könnten bei Abfangreaktionen von **71** mit Metallorganylen die resultierenden Dihydropyridine mit höherer Diastereoselektivität gebildet werden als bei entsprechenden Reaktionen mit **66**.

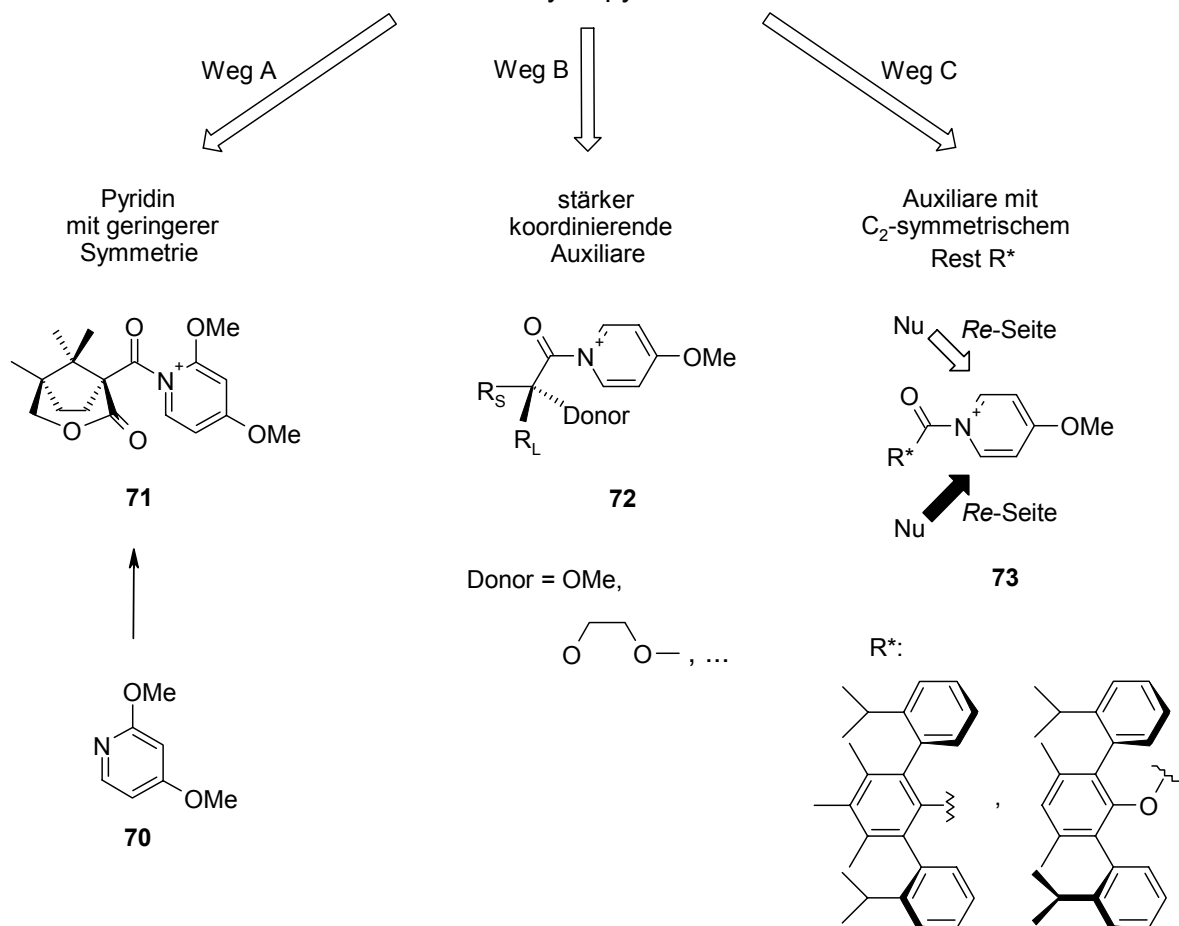
Zur Entwicklung einer allgemein anwendbaren, hochdiastereoselektiven Methode zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonen durch Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen aus 4-Methoxypyridin (**61**) scheinen andere Auxiliare als die

## Schema 22

Bisherige  
Methode:



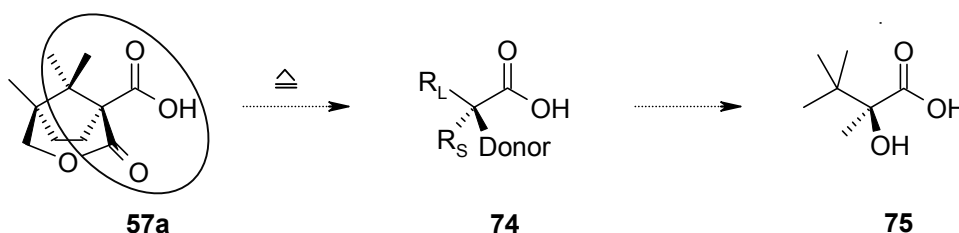
### neue Ansätze zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonen





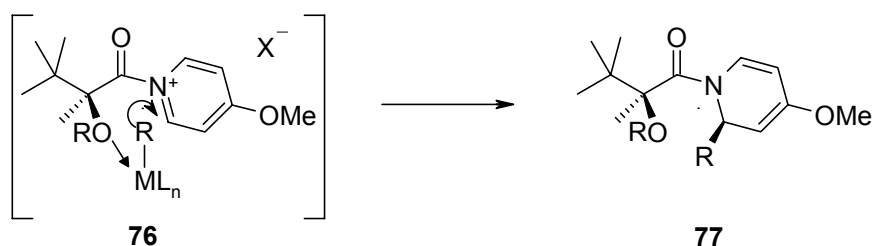
Campherlactonsäure **57a** erforderlich zu sein. Ein Vorteil des Auxiliars **57a** ist seine gute Zugänglichkeit in enantiomerenreiner Form ausgehend von *D*-(+)-Camphersäure. Diese *chiral pool*-Strategie bringt jedoch den Nachteil mit sich, dass Variationen der Auxiliarstruktur zur Optimierung der asymmetrischen Induktion nur sehr eingeschränkt möglich sind. Deswegen sollte die Struktur des Auxiliars **57** auf die wesentlichen Strukturelemente reduziert werden (Schema 23), d.h. eine Carbonsäure **74** mit einem kleinen Rest  $R_S$ , einem großen Rest  $R_L$  und einem Donorsubstituent, der lewis-saure Metallorganyle zu komplexieren vermag. Die Hydroxysäure **75** entspricht diesen Vorstellungen bei einer vergleichsweise einfachen Struktur. Einzig die Alkoholgruppe von **75** wäre noch abzuwandeln, z.B. in einen Methylether oder eine mehrdentate Etherfunktion (Schema 22, Weg B). Ein besonderer Vorteil der Hydroxysäure **75** als Auxiliarvorstufe besteht dabei noch darin, dass sie leicht und in beiden enantiomeren Formen durch ein von Koch<sup>[64,65,71b]</sup> im Arbeitskreis entwickeltes Verfahren zugänglich ist.

Schema 23



Die Donorfunktion von **76** ließe sich unschwer variieren und für die Komplexierung mit den für die Abfangreaktionen einzusetzenden Organometallverbindungen optimieren, was in höhere Diastereoselektivitäten münden sollte (Schema 24).

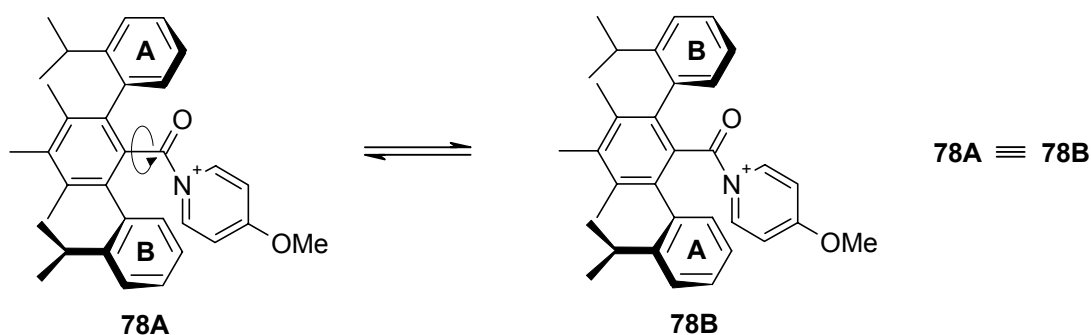
Schema 24



Vielversprechend erschien zudem eine weitere Auxiliarstrategie, bei der die Differenzierung der diastereotopen Positionen von chiralen *N*-Acylpyridiniumionen auf sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Auxiliar und dem Pyridiniumrest beruht. Dazu wurden die in **73** gezeigten axial chiralen Verbindungen ausgewählt (Schema

22, Weg C). Die Verwendung von  $C_2$ -symmetrischen Terphenylresten erschien besonders vorteilhaft, da eine Rotation derartiger Acylreste um  $180^\circ$  zu keinem neuen Konformer führt - im Unterschied zu einer entsprechenden Rotation eines nicht  $C_2$ -symmetrischen chiralen Restes (Schema 25). Dies sollte die stereochemische Kontrolle der Addition von Nukleophilen an **78** erleichtern.

**Schema 25**



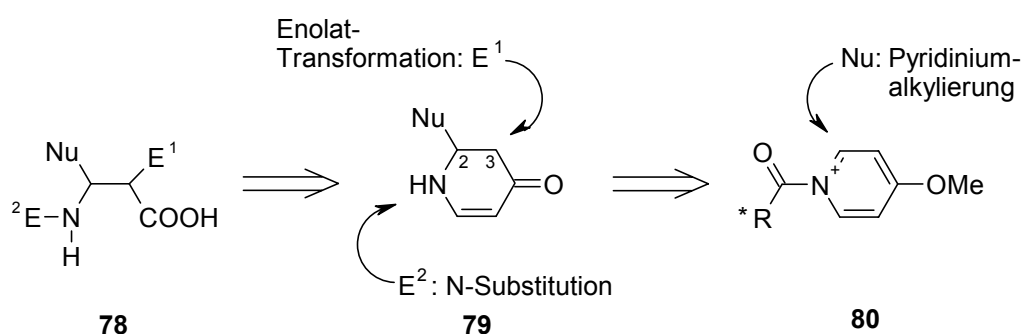
Im Rahmen dieser Arbeit sollten somit unterschiedliche Ansätze zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridinen *via* *N*-Acylpyridiniumionen verfolgt werden: Es war beabsichtigt, die Pyridineinheit wie auch das chirale Auxiliar zu variieren (Schema 22). Mit 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und 4-Methoxypyridin (**61**) sollten Effekte von Substitutionsmustern auf die Diastereoselektivität der Addition von Nukleophilen an entsprechende *N*-Acylpyridiniumionen untersucht werden (Weg A). Als chirale Auxiliare sollten zur Differenzierung der diastereotopen Additionsmöglichkeiten von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen donorsubstituierte chirale Carbonsäuren **72** (Weg B) und des Weiteren rein sterisch wirksame Auxiliare mit  $C_2$ -symmetrischen Resten der Struktur **73** eingesetzt werden (Weg C).

### 3.2 Neues Synthesekonzept zur Synthese von $\beta$ -Aminosäuren

Das Interesse an  $\beta$ -Aminosäuren hat in jüngster Zeit rasant zugenommen: So sind bis 1980 nur fünf Fachpublikationen über  $\beta$ -Aminosäuren erschienen, von 1980-1989 waren es deren 11 und von 1991-1998 schon 250<sup>[66a]</sup>. In dem sprunghaften Anstieg der Anzahl der Publikationen kommt einmal die zunehmende Bedeutung dieses Forschungsgebiets zum Ausdruck. Darin spiegelt sich aber auch der Bedarf an effizienteren und vielseitigeren Synthesemethoden für  $\beta$ -Aminosäuren wider. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieser Arbeit ein neues, vielseitiges Konzept zur asymmetrischen Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren entwickelt.

Als Vorstufe für  $\beta$ -Aminosäuren bieten sich Dihydropyridone **79** an (Schema 26): Der Ringstickstoff sowie die Positionen 2 und 3 können darin unschwer substituiert werden: *N*-Substitution<sup>[67]</sup> führt zu *N*-monosubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren **78**. Die 3-Position kann über Enolattransformationen mit Aliphaten<sup>[68]</sup>, Aromaten<sup>[68]</sup> und Heteroatomen<sup>[69]</sup> funktionalisiert werden. Bei Anwesenheit von Substituenten in 2-Position entstehen dabei Diastereomere. Solche Reaktionen lassen sich dann bekanntlich auch hoch diastereoselektiv gestalten<sup>[68,69]</sup>. Somit sollten  $\alpha,\beta$ -disubstituierte  $\beta$ -Aminosäuren **78** auch diastereoselektiv zugänglich sein.

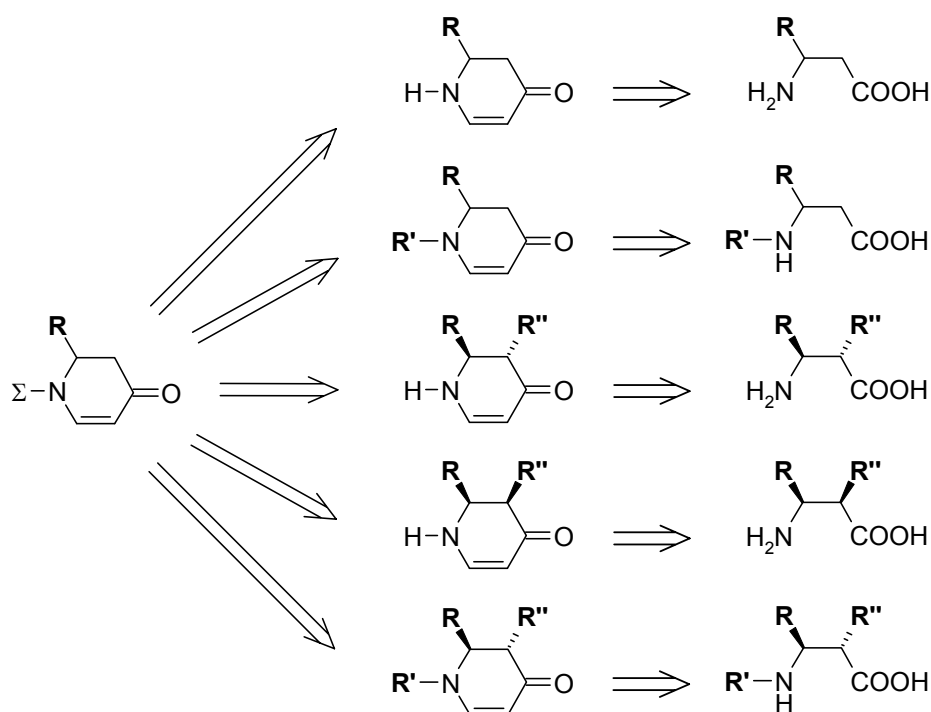
**Schema 26**



Wie in den vorigen Kapiteln diskutiert können Alkylierungen bzw. Arylierungen von *N*-Acylpyridiniumionen **80** asymmetrisch durchgeführt werden, womit die  $\beta$ -Aminosäuren **78** auch enantiomerenrein zugänglich wären. Auf Grund dieser vielseitigen Funktionalisierungsmöglichkeiten bietet sich **79** als ideale Vorstufe für die Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren **78** an. Allerdings setzt dies die Möglichkeit zur Umsetzung von Dihydropyridonen der Struktur **79** in  $\beta$ -Aminosäuren **78** voraus. Eine solche Methode zu entwickeln, stellt den Kern der vorliegenden Arbeit dar.

Um die Leistungsfähigkeit der neuen Methode zu untersuchen, sollten Dihydropyridone mit unterschiedlichen Substitutionsmustern synthetisiert und so dann mit der zu entwickelnden Methode in  $\beta$ -Aminosäuren überführt werden (Schema 27). Die mit der Gewinnung der für die  $\beta$ -Aminosäuren erforderlichen Dihydropyridonvorstufen verbundenen Methodenentwicklungen bilden einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit. Die dadurch erhältlichen  $\beta$ -Aminosäuren waren zudem wegen ihrer hohen Strukturdiversität für die Entwicklung neuer GABA-Uptake-Inhibitoren interessant und sollten diesbezüglich biologisch charakterisiert werden.

**Schema 27**



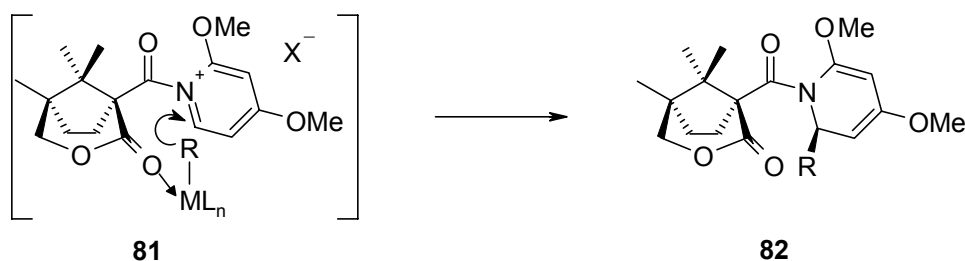
## 4 Theoretischer Teil

### 4.1 Studien zur asymmetrischen Addition von Nukleophilen an chirale *N*-Acylpyridiniumionen

#### 4.1.1 Variation des Substitutionsmusters von Methoxy-substituierten Pyridinen

Die Generierung von *N*-Acylpyridiniumionen aus 3- bzw. 4-substituierten Pyridinen und Abfangreaktionen von entsprechenden *N*-Acylpyridiniumionen mit verschiedenen Nukleophilen sind schon intensiver untersucht worden (s. Kapitel 2.2, Seite ). Auch asymmetrische Varianten sind hierfür schon erprobt worden (s. Kapitel 2.3, Seite 20). *N*-Acylpyridiniumionen, die sich von 2-substituierten Pyridinen ableiten, sind dagegen noch nicht beschrieben worden. Abfangreaktionen solcher *N*-Acylpyridiniumionen mit Nukleophilen sollten das Produktspektrum und die Anwendungsbreite der *N*-Acylpyridiniumionenchemie erheblich erweitern. Dies wird in Schema 28 am Beispiel eines *N*-Acylpyridiniumions des 2,4-Dimethoxypyridins (**70**) illustriert.

**Schema 28**



Bei *N*-Acylpyridiniumionen wie **81** können Nukleophile nur noch an der unsubstituierten 6-Position des Pyridinrings angreifen. Bei Verwendung eines chiralen Acylrests zur asymmetrischen Gestaltung der Addition muss das Auxiliar also nur noch diese Position stereochemisch differenzieren. Wenn sterische Wechselwirkungen des 2-Methoxysubstituenten des Pyridiniumrestes in **81** mit dem Auxiliar dann noch bewirken, dass eine Konformation klar als Reaktivkonformation dominiert - z.B. die mit **81** gezeigte, sollten hohe Diastereoselektivitäten bei der Addition von Nukleophilen resultieren. Deshalb erschien es lohnend, Versuche zur Darstellung und Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen, die sich von 2-substituierten Pyridinen ableiten, zu unternehmen.

Für diese Versuche erschien 2,4-Dimethoxypyridin<sup>[70]</sup> (**70**) ideal. Für die Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen aus Säurechloriden und Pyridinen sind elektronenreiche Pyridine besonders geeignet<sup>[93]</sup>. Dies wurde u.a. für 4-Methoxypyridin (**61**) gezeigt<sup>[93]</sup>. Im Vergleich zu 4-Methoxypyridin (**61**) ist 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) auf Grund des zusätzlichen +M-Substituenten noch elektronenreicher und sollte somit unter dem Gesichtspunkt der Ladungsstabilisierung noch besser für die Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen geeignet sein.

Allerdings könnten vom 2-Substituenten ausgehende sterische Effekte der Bildung des *N*-Acylpyridiniumions **81** in einer Gleichgewichtsreaktion entgegenwirken, oder sie möglicherweise sogar ganz verhindern.

Versuche zur Bildung des *N*-Acylpyridiniumions **81** sind nachfolgend beschrieben. Ein chiraler *N*-Acylrest war gewählt worden, da asymmetrische Synthesen beabsichtigt waren.

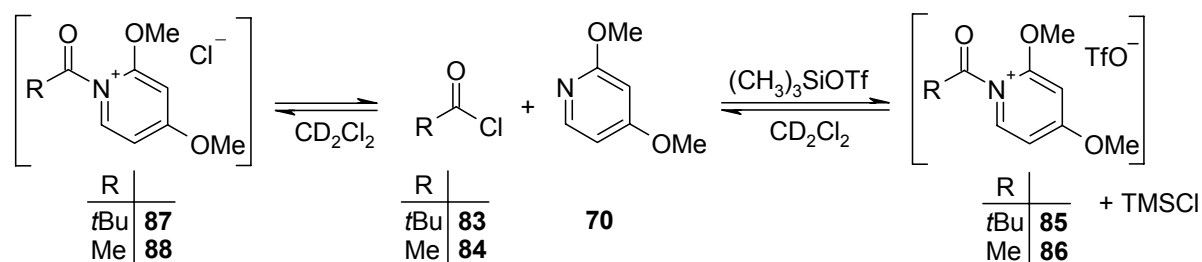
#### 4.1.1.1 <sup>1</sup>H NMR-Versuche zur Umsetzung von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) mit Säurechloriden

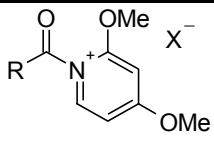
*Maurus*<sup>[93]</sup> hat die Umsetzung von 4-Methoxypyridin (**61**) mit Pivaloylchlorid (**83**), die zur Bildung des entsprechenden *N*-Acylpyridiniumions führt, untersucht, und in <sup>1</sup>H NMR-Versuchen (in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) die Gleichgewichtslage bestimmt. Analog dazu wurde 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) mit Pivaloylchlorid (**83**) in deuteriertem Dichlormethan umgesetzt (Tabelle 1).

Für die <sup>1</sup>H NMR-Versuche der Tabelle 1 wurden Lösungen (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) aus je einem Äquivalent des 2,4-Dimethoxypyridins (**70**) und des Säurechlorids **83** bzw. **84** hergestellt und gegebenenfalls noch mit Trimethylsilyltriflat versetzt. Diese Lösungen wurden dann <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch vermessen. Dabei wurden auch die Temperaturen variiert, um die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtslage zu studieren.

In einer Lösung von Pivaloylchlorid (**83**) und 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) in Deuterodichlormethan zeigte sich keine Reaktion (Tabelle 1, Nr. 1). Auch bei Zusatz von Trimethylsilyltriflat zu einer solchen Mischung war kein *N*-Acylpyridiniumion **85** nachweisbar. Dafür entstanden zu 92 % Trimethylsilyl-2,4-dimethoxypyridiniumtriflat sowie zu 8 % das Hydrotriflat (**89**) des 2,4-Dimethoxypyridins (**70**) (Tabelle 1, Nr. 2). Offensichtlich ist das 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) wegen des 2-Methoxysubstituenten sterisch zu anspruchsvoll, um mit Pivaloylchlorid (**83**) unter den gewählten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Nr. 1-2) das *N*-Acylpyridiniumion **87** bzw. **85** zu bilden. Dies lässt sich daraus ableiten, dass die Reaktion des 4-Methoxypyridins (**61**) mit Pivaloylchlorid (**83**) unter den oben genannten Bedingungen zum entsprechenden *N*-Acylpyridiniumion führte<sup>[93]</sup>.

**Tabelle 1:** Versuche zur Darstellung der *N*-Acylpyridiniumionen **85-88** aus 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und **83** bzw. **84**:



Nr.	Zusatz	R		Anteil <sup>d)</sup> der <i>N</i> -Acylpyridiniumionen <b>85-88</b> bei unterschiedlichen Temperatur [%]				
				RT	0 °C	-30 °C	-60 °C	-78 °C
1	-	<i>t</i> Bu	<b>87</b>	_a)	_a)	_a)	_a)	_a)
2	Me <sub>3</sub> SiOTf	<i>t</i> Bu	<b>85</b>	_b)	_b)	_b)	_b)	_b)
3	-	Me	<b>88</b>	_a)	_a)	_a)	_a)	_a)
4	Me <sub>3</sub> SiOTf	Me	<b>86</b>	82 <sup>c)</sup>	83 <sup>c)</sup>	84 <sup>c)</sup>	84 <sup>c)</sup>	85 <sup>c)</sup>

a) Nur Edukte im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum nachweisbar.

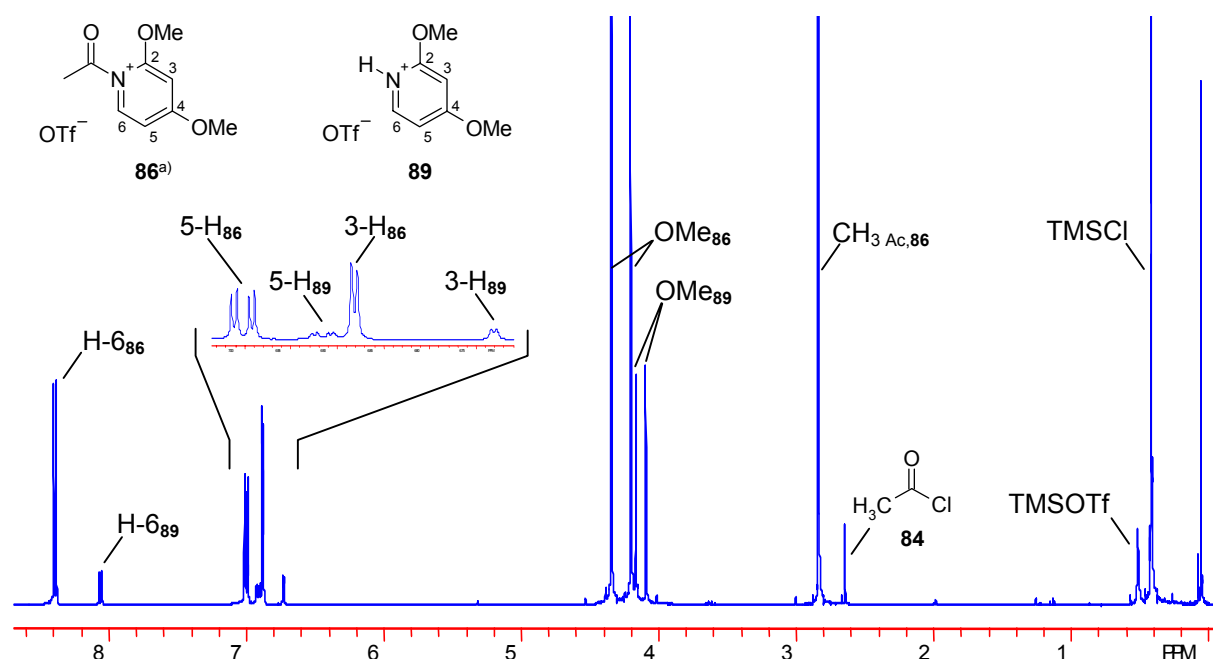
b) Nur *N*-Trimethylsilyl-2,4-dimethoxypyridiniumtriflat (Anteil: 92 %) und *N*-Hydro-2,4-dimethoxypyridiniumtriflat (**89**) (Anteil: 8 %) im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum nachweisbar.

c) Als Nebenprodukt war das *N*-Hydro-2,4-dimethoxypyridiniumtriflat (**89**) im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum nachweisbar.

d) Anteil der *N*-Acylpyridiniumionen **85-88** wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

In weiteren Versuchen wurde zur Reduzierung der sterischen Hinderung 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) mit Acetylchlorid (**84**) an Stelle von Pivaloylchlorid (**83**) umgesetzt. In einer Lösung von Acetylchlorid (**84**) und 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) in wasserfreiem deuteriertem Dichlormethan waren jedoch wiederum nur die Edukte zu erkennen (Tabelle 1, Nr. 3). Bei Zusatz von Trimethylsilyltriflat entstand eine neue Verbindung (Nr. 4). Der im Vergleich zu 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) tieffeldverschobene Signalsatz der neuen Spezies weist auf das Vorliegen des *N*-Acylpyridiniumsalzes **86** hin (Abbildung 9). Als Nebenprodukt war das Hydrotriflat des 2,4-Dimethoxypyridins (**70**) nachweisbar. Die Anteile in Höhe von 82-85 % des *N*-Acylpyridiniumsalzes **86** und 18-15 % des Hydrotriflations **89** entsprechen in ihrer Größenordnung den Ergebnissen, die mit 4-Methoxypyridin (**61**) unter diesen Bedingungen erhalten wurden<sup>[93]</sup>.

Die Ergebnisse aus den  $^1\text{H}$  NMR-Versuchen deuten darauf hin, dass das *N*-Acylpyridiniumion **86** vorhanden war. Weitere Hinweise für das Vorhandensein von **86** können aber durch Isolierung von Abfangprodukten von **86** erhalten werden. Solche Versuche sind im Folgenden beschrieben.



a) Die Struktur von **86** ist nicht mit Sicherheit belegt.

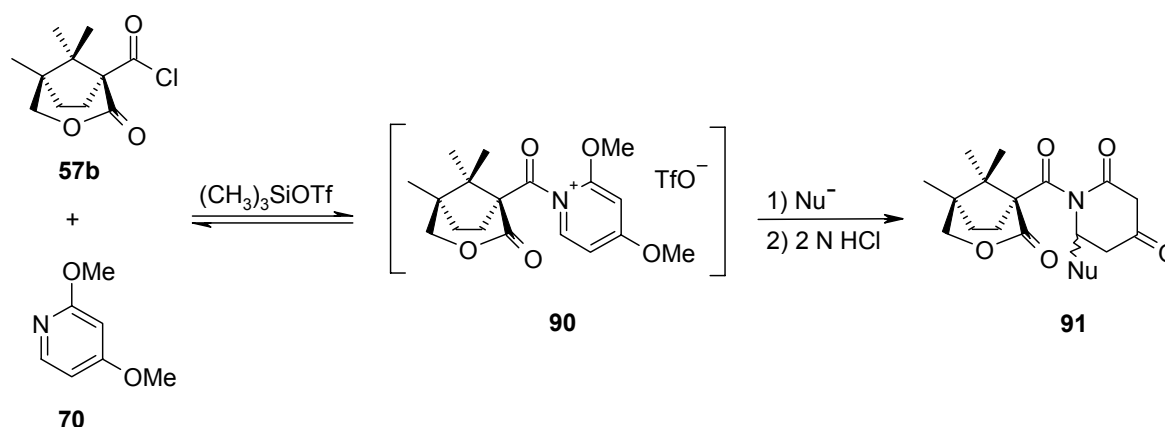
**Abbildung 9:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **70**, **84** und TMSOTf in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur (0.1 M).



#### 4.1.1.2 Abfangversuche von *N*-Acylpyridiniumionen des 2,4-Dimethoxypyridins (70) mit Metallorganyle

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, konnten nur bei der Umsetzung von Acetylchlorid (**84**) mit 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) unter Trimethylsilyltriflatzusatz Hinweise für die Bildung von *N*-Acylpyridiniumionen **86** erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 4, Seite 33). Es war aber nicht auszuschließen, dass auch bei der Umsetzung von Pivaloylchlorid (**83**) mit 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) *N*-Acylpyridiniumionen **87** bzw. **85** vorhanden waren, welche  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar waren (Nr. 1-2, Tabelle 1, Seite 33). Deshalb bestand die Möglichkeit, dass dennoch entsprechende Abfangreaktionen mit Nukleophilen erfolgreich verlaufen könnten, zumal *N*-Acylpyridiniumionen als kationischen Spezies im Allgemeinen eine höhere Elektrophilie als Säurechloride aufweisen. Wenn *N*-Acylpyridiniumionen sterisch anspruchsvoller Säurechloride wie Pivaloylchlorid (**83**) oder **57b** ausreichend schnell im Gleichgewicht nachgebildet werden, könnten solche Abfangreaktionen auch nahezu quantitativ verlaufen<sup>[52]</sup> (Schema 29).

**Schema 29**

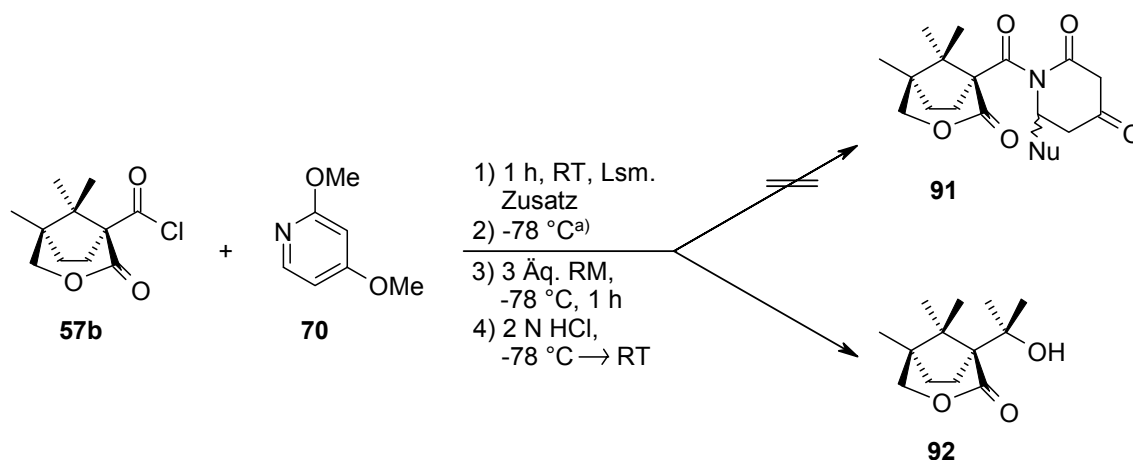


2,4-Dimethoxypyridin (**70**) war als Edukt für die Erzeugung des chiralen *N*-Acylpyridiniumions **90** gewählt worden, da die Hoffnung bestand, dass ein Substituent in 2-Position des Pyridinrings die asymmetrische Induktion bei der Abfangreaktion günstig beeinflussen könnte (Schema 29). Deswegen schien es sinnvoll, auch Abfangreaktionen mit Mischungen von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und dem Säurechlorid **57b** zu versuchen. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen und des Einsatzes unterschiedlicher Metallorganyle blieben diese aber erfolglos (Tabelle 2,

Nr. 1-6). Bei allen Ansätzen, egal ob Methylmagnesiumbromid (Tabelle 2, Nr. 1-4) oder ein *higher order* Cuprat (Tabelle 2, Nr. 5-6) verwendet wurde, wurde ausschließlich der Alkohol **92** gebildet.

Unter heterogenen Reaktionsbedingungen mit Toluol als Lösungsmittel (Tabelle 2, Nr. 3, 4) bildete sich nach Zugabe von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) zum Säurechlorid **57b** ein Niederschlag, der nach Abkühlen auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  noch zunahm. Dies wurde als Indiz für das Vorliegen des *N*-Acylpyridiniumions **90** gewertet, da bekannt ist, dass *N*-Acylpyridiniumionen in unpolaren Lösungsmitteln im Allgemeinen sehr schlecht löslich sind<sup>[50]</sup>. Wurde einem solchen heterogenen Ansatz noch Trimethylsilyltriflat (1.0 Äquivalente) zugesetzt, so nahm der Niederschlag noch weiter zu (Tabelle 2, Nr. 4). Allerdings ließ sich auch bei diesen Versuchen durch Zugabe von Methylmagnesiumbromid kein Abfangprodukt **91** erhalten (Tabelle 2, Nr. 3, 4).

**Tabelle 2:** Alkylierungen von Mischungen aus 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und Säurechlorid **57b**:



Nr.	Lsm. <sup>a)</sup>	Zusatz	RM	Ausbeute [%]	Produkt
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	MeMgBr <sup>b)</sup>	73	<b>92</b>
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiPrOTf	MeMgBr <sup>b)</sup>	82	<b>92</b>
3	Toluol	-	MeMgBr <sup>b)</sup>	95	<b>92</b>
4	Toluol	TMSOTf	MeMgBr <sup>b)</sup>	48	<b>92</b>
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	Cu(Me) <sub>2</sub> CN <sup>c)</sup>	50	<b>92</b>
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Cu(Me) <sub>2</sub> CN <sup>c)</sup>	77	<b>92</b>

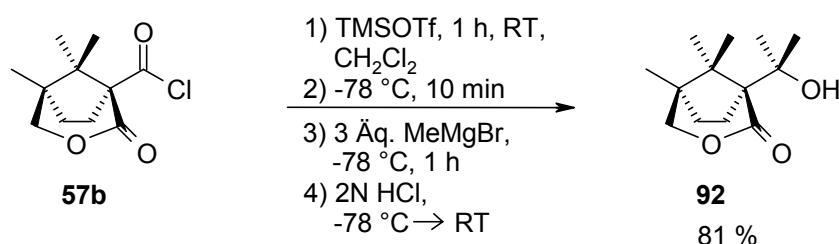
a) Reaktionszeiten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vor Zugabe des Metallorganyls: Bei Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 10 min, bei Verwendung von Toluol: 10 h.

b) MeMgBr: 3 M Lösung in THF.

c) Darstellung des Cuprates aus 3.0 Äq. CuCN in THF (3 M Suspension) und 6.0 Äq. MeMgBr (3 M in THF).

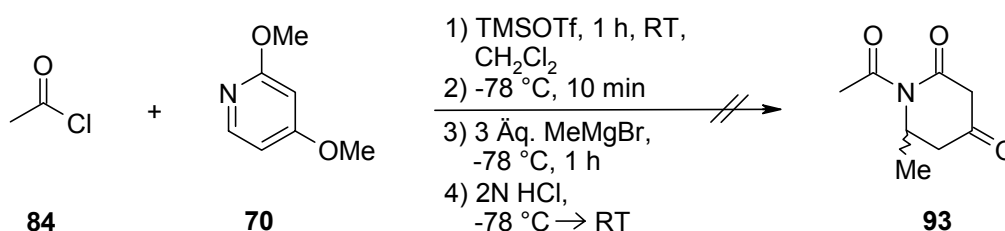
Mit einem Kontrollexperiment wurde überprüft, ob die Bildung des Alkohols **92** nur in Gegenwart von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) stattfindet, was darauf hinwies, dass die Reaktion über das *N*-Acylpyridiniumion **90** verläuft (Schema 29). Wurde nun das Säurechlorid **57b** in einem Vergleichsansatz ohne 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) aber unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen (wie in Tabelle 2, Nr. 1) mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt, entstand ebenfalls der Alkohol **92**.

### Schema 30



Auch ein Abfangversuch des *N*-Acylpyridiniumions **86**, für dessen Bildung bei Umsetzung von **70** mit **84** in Gegenwart von Trimethylsilyltriflat  $^1\text{H}$  NMR-Daten sprachen (Tabelle 1, Nr. 4, Seite 33), blieb mit Methylmagnesiumbromid erfolglos (Schema 31). Womöglich wurde bei der Reaktion aber *tert*-Butanol gebildet, das jedoch auf Grund seiner Flüchtigkeit nicht isoliert wurde.

### Schema 31



Zusammenfassend ergibt sich aus den Versuchen zur Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen aus 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und Pivaloylorid (**83**), Acetylchlorid (**84**) sowie dem chiralen Auxiliar **57b**: Einzig für die Bildung der *N*-Acyl-2,4-dimethoxypyridiniumionen **86** bzw. **90** gab es Hinweise. Für das Vorliegen des *N*-Acylpyridiniumions **86** bei der Umsetzung von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) mit Acetylchlorid (**84**) und Trimethylsilyltriflat sprachen  $^1\text{H}$  NMR-Daten (Tabelle 1, Nr. 4, Seite 33). Bei Ansätzen mit dem chiralen Säurechlorid **57b** und 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) wies die unter heterogenen Reaktionsbedingungen für *N*-Acylpyridiniumionen typische Niederschlagsbildung auf das Vorhandensein des

*N*-Acyl-2,4-Dimethoxypyridiniumions **90** hin<sup>[50]</sup> (Tabelle 2, Nr. 3-4, Seite 36). Abfangprodukte von *N*-Acyl-2,4-dimethoxypyridiniumionen **86** bzw. **90** durch Umsetzung mit verschiedenen Metallorganylen konnten jedoch nicht erhalten werden.

Deshalb wurden keine weiteren Versuche mehr zur asymmetrischen Alkylierung von 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) *via* entsprechende *N*-Acylpyridiniumionen unternommen. Statt dessen wurden Synthesekonzepte verfolgt, die in den folgenden Kapiteln 4.1.2 und 4.1.3 beschrieben werden.

#### 4.1.2 Carbonsäure-Auxiliare mit Donorsubstituenten

##### 4.1.2.1 *N*-Acylpyridiniumionen aus (*S*)-Mosher's Säurechlorid (**94**)

Das kommerziell enantiomerenrein erhältliche (*S*)-Mosher's-Säurechlorid (**94**) besitzt die strukturellen Eigenschaften des in der Zielsetzung (Kapitel 3.1, Seite 23) geschilderten Auxiliarkonzepts zur asymmetrischen Induktion durch Vorkomplexierung (Tabelle 3). Neben einem großen und einem kleinen Substituent ist mit der Methoxygruppe eine Etherfunktion vorhanden, die ambiphile Metallorganyle wie Grignardreagenzien vorkoordinieren könnte, bevor eine Übertragung eines Substituenten auf die *N*-Acylpyridiniumionen **95** bzw. **96** stattfindet. Am Beispiel von **94** sollte ermittelt werden, inwieweit sich Säurechloride dieser Struktur für die Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen des 4-Methoxypyridins (**61**) für diastereoselektive Abfangreaktionen mit Metallorganylen eignen.

Die Gleichgewichtslage bei der Bildung des *N*-Acylpyridiniumions **95** bzw. **96** aus den Edukten **61** und **94** wurde mittels <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie bei unterschiedlichen Temperaturen bestimmt (Tabelle 3). Bei der Behandlung von einem Äquivalent 4-Methoxypyridin (**61**) mit einem Äquivalent (*S*)-Mosher's-Säurechlorid (**94**) in wasserfreiem, deuteriertem Dichlormethan war bei Raumtemperatur selbst nach 1 h kein *N*-Acylpyridiniumion **95** zu erkennen (Nr. 1). Bei tieferen Temperaturen, d.h. unterhalb von 0 °C war dagegen in <sup>1</sup>H NMR-Spektren eine Verbreiterung der Signale zu beobachten, die auf die Entstehung von **95** hinwies.

**Tabelle 3:**  $^1\text{H}$  NMR-Versuche zur Darstellung von *N*-Acylpyridiniumionen aus 4-Methoxypyridin (**61**) und (*S*)-Mosher's-Säurechlorid (**94**):

$\left[ \text{Ph} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{MeO} \end{array} \text{N}^+ \begin{array}{c} \text{CF}_3 \\   \\ \text{OMe} \end{array} \right] \text{Cl}^- \xrightleftharpoons{\text{CD}_2\text{Cl}_2} \text{Ph} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{MeO} \end{array} \text{Cl} + \text{N} \begin{array}{c} \text{OMe} \\   \\ \text{OMe} \end{array} \xrightleftharpoons[\text{CD}_2\text{Cl}_2]{\text{TMSOTf}} \left[ \text{Ph} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{MeO} \end{array} \text{N}^+ \begin{array}{c} \text{CF}_3 \\   \\ \text{OMe} \end{array} \right] \text{OTf}^- + \text{TMSCl}$		Anteil <sup>e)</sup> der <i>N</i> -Acylpyridiniumionen <b>95-96</b> bei der jeweiligen Temperatur [%]					
Nr.	Zusatz	RT	0 °C	-30 °C	-60 °C	-78 °C	Produkt
1	-	a)	b)	b)	b)	b)	<b>95</b>
2	$\text{Me}_3\text{SiOTf}$	c)	c)	c)	75 <sup>d)</sup>	75 <sup>d)</sup>	<b>96</b>

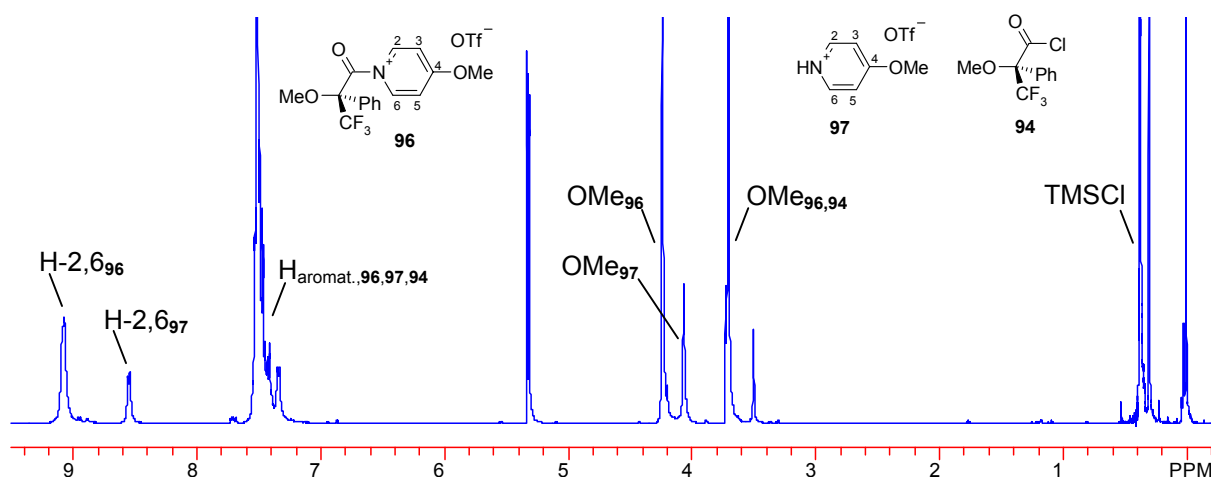
a) Nur Edukte im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sichtbar.

b) Auf Grund von verbreiterten Signalen  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum nicht quantitativ auswertbar.

c)  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum auf Grund von Koaleszenz nicht quantitativ auswertbar.

d) Als Nebenprodukt war das Hydrotriflat von **97** vorhanden.

e) Der Anteil der *N*-Acylpyridiniumionen **95-96** wurde aus  $^1\text{H}$  NMR-Spektren bestimmt.



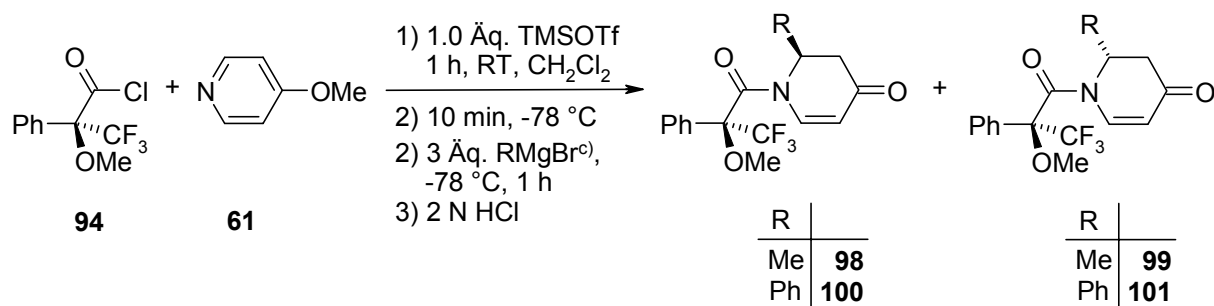
**Abbildung 10:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **61**, **94** und TMSOTf in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei -60 °C (0.1 M).

Nach Zugabe von einem Äquivalent Trimethylsilyltriflat zu einer Lösung von **61** und **94** in Deuterodichlormethan konnte schon bei Raumtemperatur  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch kein 4-Methoxypyridin (**61**) mehr nachgewiesen werden. Bei -78 °C bzw. -60 °C lag das *N*-Acylpyridiniumion **96** jeweils als Hauptprodukt vor (75 %, Tabelle 3, Nr. 2). Als Nebenprodukt war das Hydroxydiniumtriflat **97** entstanden (25 %, Abbildung 10). Bei -30 °C, 0 °C bzw. Raumtemperatur koaleszierten die Signale von **96** und **97**, so dass die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren bei diesen Temperaturen nicht quantitativ ausgewertet werden konnten.

Damit ist das *N*-Acylpyridiniumion **96** durch Umsetzung von (*S*)-*Mosher's*-Säurechlorid (**94**) mit 4-Methoxypyridin (**61**) und Zusatz von Trimethylsilyltriflat sehr gut zugänglich.

Es wurden Abfangreaktionen des *N*-Acylpyridiniumions **96** mit verschiedenen Grignardreagenzien durchgeführt. Diese ergaben die Alkylierungsprodukte **98-101** zwar in sehr guten Ausbeuten (85-90 % Ausbeute, Tabelle 4, Nr. 1-2), jedoch mit unbefriedigenden Diastereoselektivitäten (64:36 *ds* für R=Me, Tabelle 4, Nr. 1; 58:42 *ds* für R=Ph, Tabelle 4, Nr. 2). Als chirales Auxiliar für asymmetrische Synthesen mit chiralen *N*-Acylpyridiniumionen ist das *Mosher's*-Säurechlorid (**94**) somit ungeeignet.

**Tabelle 4:** Abfangreaktionen von *N*-Acylpyridiniumionen aus 4-Methoxypyridin (**61**) und *Mosher's*-Säurechlorid (**94**):



Nr.	R	<i>ds</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup> [%]	Produkt <sup>d)</sup>
1	Me	64:36	85	<b>98+99</b>
2	Ph	58:42	90	<b>100+101</b>

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

b) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere.

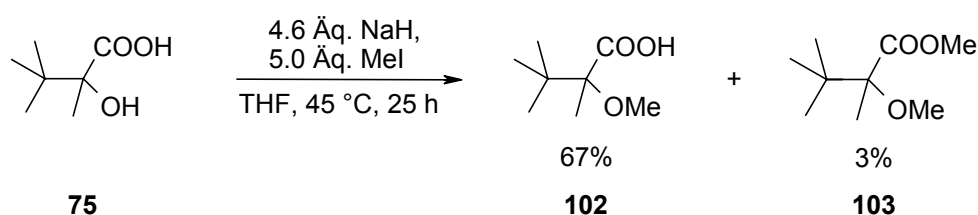
c) MeMgBr: 3 M Lösung in THF; PhMgBr: 2 M Lösung in THF.

d) Die Diastereomeregemische wurden nicht getrennt. Eine Zuweisung der relativen Konfiguration wurde nicht vorgenommen.

#### 4.1.2.2 Versuche mit der 2,3,3-Trimethyl-2-methoxybutansäure (**75**)

Im Weiteren wurde die Hydroxysäure **75** als Zwischenstufe für die Synthese donorsubstituierter Auxiliare gewählt (Schema 32). Sie ist in enantiomerenreiner Form verfügbar und bietet bezüglich der Hydroxygruppe vielfältige Funktionalisierungsmöglichkeiten wie z.B. durch Veretherung. Für erste Untersuchungen wurde mit dem Methylether **102** ein einfaches Derivat gewählt (Schema 32). Geplant war aber auch die Synthese mehrdentater Etherderivate.

##### Schema 32



Die Umsetzung der Hydroxycarbonsäure **75** nach Deprotonierung mit Natriumhydrid und Behandlung mit Methyljodid führte in guter Ausbeute zum Methylether **102** (67 % Ausbeute, Schema 32), während das Übermethylierungsprodukt **103** nur zu geringem Anteil entstand (3 % Ausbeute). Die beiden Methylierungsprodukte **102** und **103** konnten leicht durch basische und saure Extraktion voneinander getrennt werden.

Probleme traten jedoch bei Versuchen zur Überführung der Säure **102** in ihr Säurechlorid **104** auf. Deswegen wurden für die Umsetzungen von **102** mit Oxalylchlorid unterschiedliche Reaktionsbedingungen erprobt (Tabelle 5, Nr. 1-3).

**Tabelle 5 :**  $^1\text{H}$  NMR-Versuche zur Darstellung des Säurechlorids von **102**:

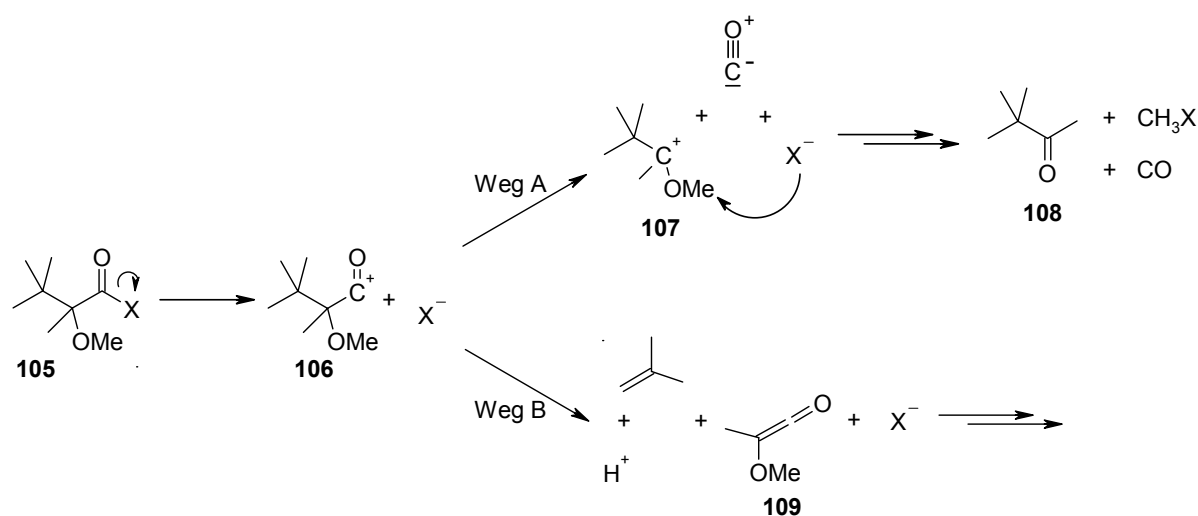
CC(C)(C)C(C)(OC)C(=O)O
 $\xrightarrow{\text{(COCl)}_2, \text{RT}}$ 
CC(C)(C)C(C)(OC)C(=O)Cl
 ? + ...

**102** **104**

Nr.	Äq. Oxalylchlorid	Lsm.	t [h]
1	1.05	$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , $\text{DMF}_{\text{cat.}}$	3
2	5.0	$\text{CD}_2\text{Cl}_2$	24
3	5.0	Benzol	24

Durch Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H}$  NMR-Spektroskopie wurde das Vorliegen einer Vielzahl an Reaktionsprodukten beobachtet, die durch Fragmentierungsreaktionen gebildet worden sein könnten (Schema 33). Nach Abspaltung einer Abgangsgruppe X - möglicherweise Chlorid - könnte als reaktives Intermediat das Acyliumion **106** entstanden sein, welches auf unterschiedliche Weise weiter zerfallen kann. Durch Decarbonylierung könnte das durch den Methoxysubstituent stabilisierte, tertiäre Carbokation **107** entstehen (Weg A). **107** kann verschiedene Folgereaktionen eingehen, woraus auch das Pinakolon (**108**) hervorgehen könnte. In der Tat war in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Versuche von Tabelle 5 (Nr. 1-3) je ein Signalsatz vorhanden, der mit dem von Pinakolon (**108**) übereinstimmt. Schließlich erscheint eine Fragmentierung des Acylkations **106** in *iso*-Buten und Keten **109** plausibel (Weg B). Auch dem Keten **109** stehen eine Reihe von Folgereaktionen offen.

Schema 33



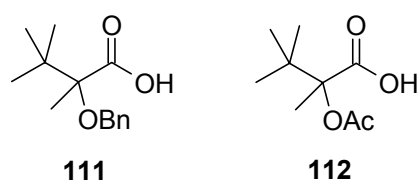
Zum Nachweis von möglicherweise vorhandenem Säurechlorid wurde eine Abfangreaktion mit Benzylalkohol durchgeführt, um gegebenenfalls den Benzylester **110** zu isolieren. In den in der Tabelle 6 aufgeführten Versuchen wurde die Säure **102** analog zum NMR-Versuch (Tabelle 5, Nr. 2) mit Oxalylchlorid umgesetzt. Zur Veresterung wurden bei einem Versuch (Nr. 1, Tabelle 5) katalytische Mengen DMAP zugesetzt, bei einem weiteren Versuch wurde auf DMAP-Zusatz verzichtet (Nr. 2, Tabelle 5). Bei beiden Versuchen konnte kein Benzylester **110** isoliert werden. Dies deutet darauf hin, dass bei den Umsetzungen mit Benzylalkohol kein Säurechlorid **104** vorhanden war.



**Tabelle 6** : Versuche zur Darstellung des Benzylesters von **102**:

Nr.	Äq. BnOH	Äq. NEt <sub>3</sub>	Äq. DMAP	t [h]
1	6	6	0.6	3
2	6	6	-	17

Parallel zu den eben beschriebenen Versuchen mit der Methoxysäure **102** wurden im Arbeitskreis Versuche unternommen<sup>[71]</sup>, die Carbonsäuren **111** und **112** in ihre Säurechloride zu überführen (Abbildung 11). Auch diese Versuche scheiterten.

**Abbildung 11**

Dieses Auxiliarkonzept wurde nicht mehr weiter verfolgt, da sich das Säurechlorid **104** als sehr instabil bzw. als nicht zugänglich erwies. Und selbst wenn eine Säurechloridsynthese unter speziell für **104** optimierten Methoden gelänge, so würde bei der Generierung von *N*-Acylpyridiniumionen aus dem Säurechlorid **104** eine kationische Acylspezies entstehen, die wiederum leicht fragmentieren könnte. Deswegen wurde dieses Auxiliarkonzept aufgegeben.

### 4.1.3 Auxiliare mit einem C<sub>2</sub>-symmetrischen Acyl-Substituent

Zur Differenzierung der enantiotopen Positionen von *N*-Acylpyridiniumionen durch sterische Wechselwirkung mit einem Auxiliar wurden die axial chiralen Terphenylderivate **113** bzw. **114** eingesetzt (Abbildung 12). Wegen der die Alkoxycarbonyl- bzw. die Carboxygruppe flankierenden Arylreste erschienen diese sehr vielversprechend. Hinzu kommt, dass sich wegen ihrer C<sub>2</sub>-Symmetrie die Zahl der theoretisch möglichen und für die Induktion relevanten Konformere reduziert. Das Chloroformiat **113** und das Säurechlorid **114** schienen interessant, da sie bei struktureller Verwandtschaft unterschiedliche Entfernungen zwischen den Chiralitätselementen des Auxiliars und der prochiralen Einheit in **115** bzw. **116** aufweisen, was Rückschlüsse auf den Einfluss der Entfernung zwischen diesen Elementen auf die asymmetrischen Induktion zulassen sollte. Bei den Synthesepänen für diese Auxiliare wurde darauf geachtet, dass für eine Optimierung der asymmetrischen Induktion die Reste in 2- und 6-Position des zentralen Aromaten möglichst breit variiert werden können.

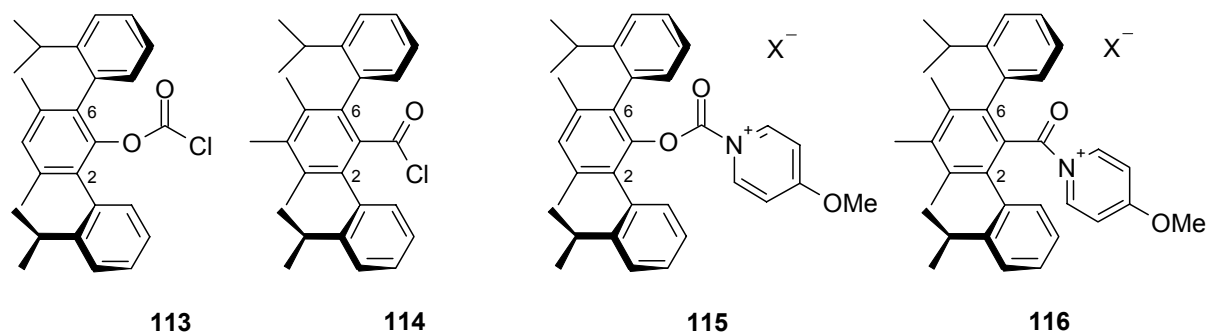


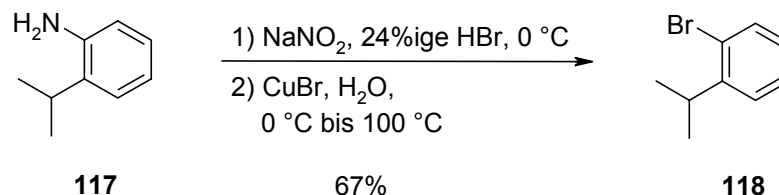
Abbildung 12

#### 4.1.3.1 Synthese des Chloroformiats **113**

Als Vorstufe für das Chloroformiat **113** bot sich das literaturbekannte Phenol **121** (Schema 35) an, für das schon eine Racematspaltung und eine asymmetrische Synthese publiziert worden sind<sup>[75]</sup>.

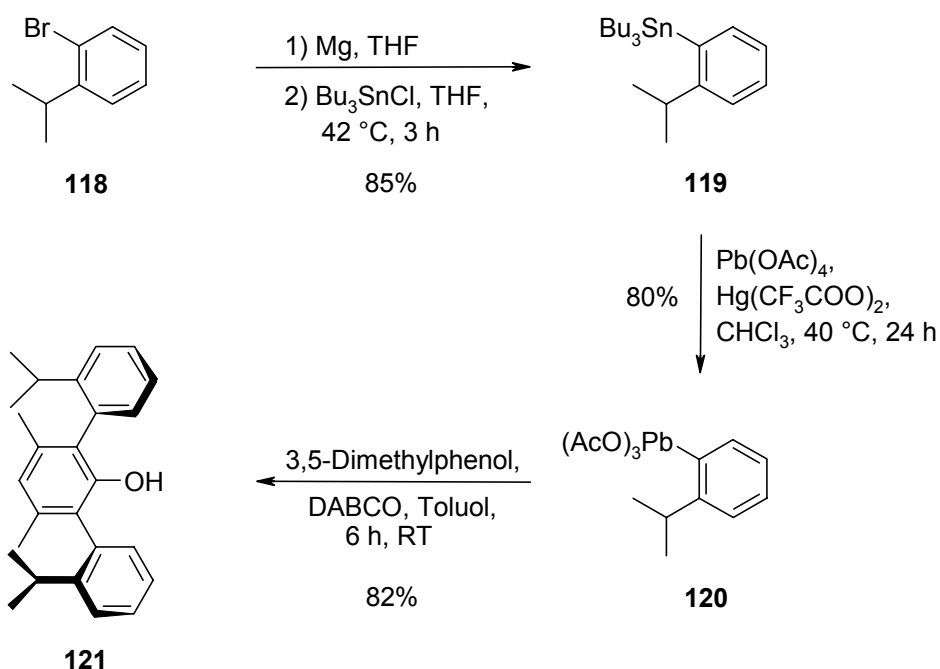
Die Synthese des Phenols **121** folgte einer Literaturvorschrift<sup>[75]</sup>, wobei das Bromid **118** als Vorstufe benötigt wurde. Dieses wurde aus kommerziell erhältlichem 2-*iso*-Propylanilin (**117**) durch eine Sandmeyer-Reaktion dargestellt (Schema 34), für die in der Literatur Ausbeuten von 45-55 % angegeben wurden<sup>[72]</sup>. Die Ausbeute an **118** konnte auf 67 % gesteigert werden. Entscheidend war, bei der Diazotierung des 2-*iso*-Propylanilins (**117**) mit Natriumnitrit effizienter zu kühlen, was durch Zugabe von Eis in das Reaktionsgefäß zusätzlich zum Eiswasserkühlbad erreicht wurde. Dadurch konnte die Reaktionstemperatur auch bei Zugabe von Natriumnitrit bei 0° C gehalten werden.

**Schema 34**



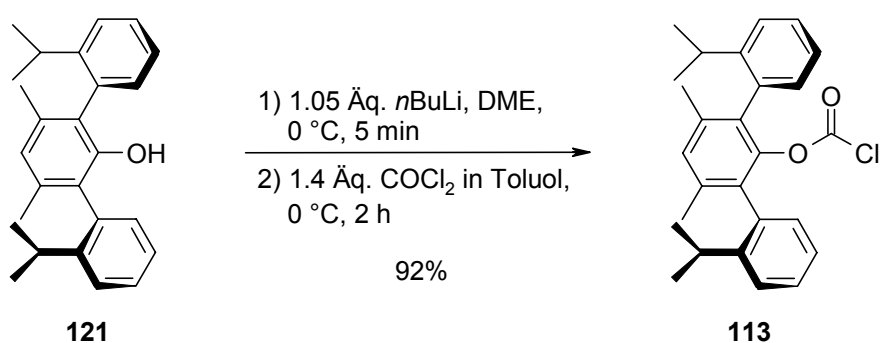
Das Halogenid **118** wurde anschließend *via* Grignardreagenz in das Stannan **119** überführt<sup>[73]</sup> (Schema 35). Aus diesem (**119**) wurde unter Quecksilber-II-Katalyse das Bleiorganyl **120** synthetisiert<sup>[74]</sup>, welches schließlich mit 3,5-Dimethylphenol zum 2,6-disubstituierten Phenol **121** gekuppelt wurde<sup>[75]</sup>. Wie in der Literatur angegeben entstand dabei von den beiden möglichen Diastereomeren nur die chirale Form **121** als Racemat.

## Schema 35



Das Phenol **121** wurde abschließend durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Behandlung mit Phosgen in das Chloroformiat **113** überführt (Schema 36). Die Verbindung **113** war auf Kieselgel stabil und konnte chromatographisch gereinigt werden. Damit stand mit **113** ein Chloroformiat mit  $\text{C}_2$ -symmetrischem Terphenylrest zur Darstellung und asymmetrischen Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen zur Verfügung. Diese Umsetzungen werden in Kapitel 4.1.3.3 (Seite 60) beschrieben.

## Schema 36

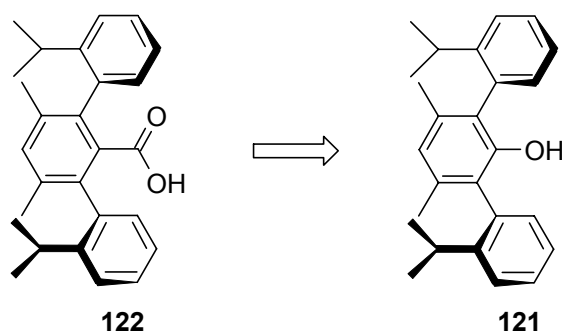


#### 4.1.3.2 Synthese einer C<sub>2</sub>-symmetrischen Carbonsäure

##### 4.1.3.2.1 Versuche zur Synthese von **122** über das C<sub>2</sub>-symmetrische Phenol **121**

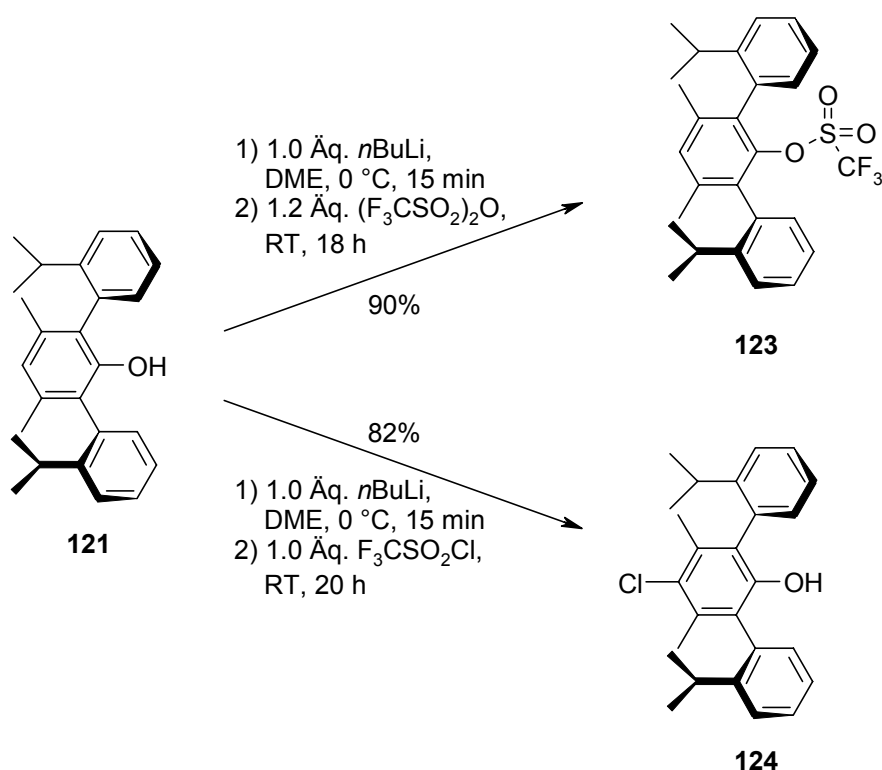
Zunächst wurde versucht, die Carbonsäure **122** möglichst direkt aus dem Phenol **121** zu gewinnen (Schema 37), was besonders vorteilhaft erschien, nachdem **121** bereits zur Verfügung stand.

**Schema 37**



Als eine Möglichkeit zur Synthese der Carbonsäure **122** bot sich eine Palladium-katalysierte Carbonylierung des Triflats des Phenols **121** an. Zur Darstellung des Aryltriflats **123** wurde das Phenol **121** nach Deprotonierung mit *n*BuLi zunächst mit Trifluormethansulfonylchlorid umgesetzt (Schema 38). Dabei entstand allerdings ausschließlich das chlorierte Phenol **124**, obwohl die Reaktionsbedingungen den in der Literatur angegebenen üblichen Bedingungen zur Synthese von Aryltriflaten entsprachen<sup>[76]</sup>. Allerdings gibt es auch Beispiele, in denen Trifluormethansulfonylchlorid als Chlorierungsreagens eingesetzt wird<sup>[77]</sup>. Die analoge Umsetzung des Phenols **121** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid führte schließlich zum gewünschten Aryltriflat **123**, das sich ohne Zersetzung an Kieselgel chromatographieren ließ.

Schema 38

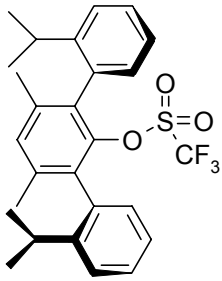
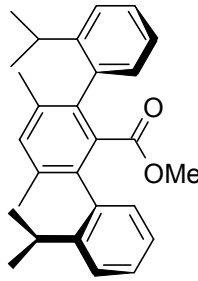


Im entscheidenden Schritt galt es nun, das Aryltriflat **123** unter Palladium-Katalyse mit Kohlenmonoxid und Methanol zu dem Methylester **125** umzusetzen (Tabelle 7). Es ist zwar literaturbekannt, dass Palladium-katalysierte Reaktionen bei sterisch gehinderten Triflaten Probleme bereiten können, vor allem bei solchen, die nicht elektronenarm sind<sup>[78,72b]</sup>. Andererseits haben *Saá et al.* von Palladium-katalysierten Stille-Kupplungen und Deoxygenierungsreaktionen an elektronenreichen 2,6-disubstituierten Aryltriflaten berichtet<sup>[79,72b]</sup>. Deswegen erschienen Versuche zur Palladium-katalysierten Carbonylierung von **123** doch aussichtsreich.

Für die Carbonylierungsreaktion des Aryltriflats **123** wurde wie üblich DMF als Lösungsmittel eingesetzt<sup>[80]</sup> (Tabelle 7, Nr. 1), worin es sich erst unter Erwärmen vollständig löste, aber auf Zusatz von Methanol und Triethylamin teilweise wieder ausfiel und dann selbst unter Erwärmen nicht mehr vollständig in Lösung zu bringen war. Auf Zugabe von Palladium-II-acetat und dppp (1,3-Bis(diphenylphosphino)propan) wurde der Ansatz dann auch rasch schwarz. Begasen mit Kohlenmonoxid führte schließlich nicht zum gewünschten Produkt und es konnte nur Edukt **123** reisoliert werden.

In einem weiteren Versuch wurde DME als Kosolvens zugesetzt (Tabelle 7, Nr. 2), was dazu führte, dass **123** auch nach Zusatz von Methanol und Triethylamin bei 65 °C in Lösung blieb. Allerdings verfärbte sich auch dieser Ansatz eine Stunde nach Begasung mit Kohlenmonoxid dunkel. Auch in diesem Fall konnte nur Edukt **123** reisoliert werden. Schließlich wurde das als Katalysator verwendete Palladium-II-acetat noch durch Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin) ersetzt (Tabelle 7, Nr. 3). Die Reaktionslösung blieb dann nach Begasung mit Kohlenmonoxid noch für ca. 30 Stunden bei 65° C orange, bevor sich ein schwarzer, metallischer Beschlag an der Kolbenwandung bildete. Eine Umsetzung des Edukts **123** hatte aber auch hier nicht stattgefunden.

**Tabelle 7 :** Versuche zur Palladium katalysierten Carbonylierung des Triflats **123**:

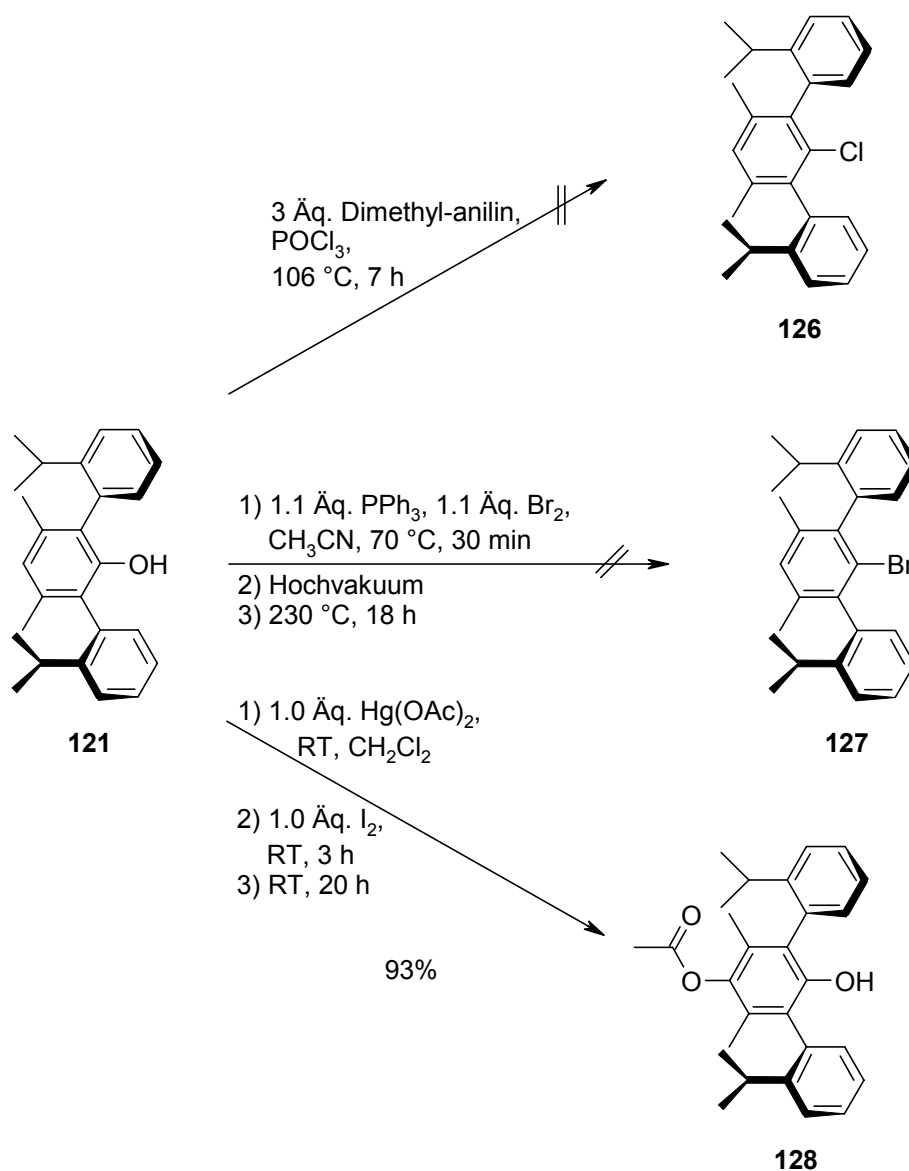
			
		$\xrightarrow[\text{Lsm./MeOH/NEt}_3]{\text{Pd}^0, \text{Ligand}, \text{CO}, 1 \text{ atm}}$ $1 : 0.33 : 0.05$ $65^\circ \text{C}$	
<b>123</b>		<b>125</b>	
Nr. <sup>a)</sup>	Katalysatorsystem	Lsm.	t [h]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> / dppp	DMF	16
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> / dppp	DME	16
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DME	60

a) Bei allen Versuchen wurde das Edukt **123** zu 85-89 % reisoliert.

Da das Edukt **123** bei diesen Carbonylierungsversuchen nach Chromatographie an Kieselgel in relativ hohen Ausbeuten (85-89 %) reisoliert werden konnte und kein anderes Reaktionsprodukt erkennbar war, ist anzunehmen, dass Palladium nicht in die Triflat-Arylbindung von **123** insertiert worden ist. Grund dürfte hierfür die sterische Überfrachtung durch die beiden großen Substituenten in *ortho*-Stellung zur Triflatgruppe sein.

Daraufhin wurden andere Wege zur Überführung des Phenols **121** in eine Carbonsäure untersucht (Schema 39). So wurde das Phenol **121** mit einer Reihe von Aktivierungsreagenzien umgesetzt, mit denen phenolische OH-Gruppen durch Halogenide nukleophil substituiert werden können<sup>[81]</sup>, ohne dass der Aromat für  $S_NAR$ -Reaktionen aktiviert sein muss. Im weiteren Verlauf sollten die zu synthetisierenden Halogenide **126** oder **127** dann nach Halogen-Metallaustausch mit  $CO_2$  zur gewünschten Carbonsäure umgesetzt werden.

Schema 39



Die Umsetzung von Phenol **121** mit frisch destilliertem Phosphorylchlorid und Dimethylanilin führte nicht zum Erfolg und es wurde nur Edukt **121** reisoliert (94 %, Schema 39). Die Reaktion des Phenols **121** mit Triphenylphosphin und Brom lieferte nach längerer Reaktionsdauer (18 h) bei höheren Temperaturen ( $230\text{ }^\circ\text{C}$ ) ebenfalls



nur Edukt (75 %). Anzeichen für das gewünschte Produkt **127** gab es nicht. Bei der Umsetzung des Phenols **121** mit Quecksilber-II-acetat und Iod wurde dagegen in 93 % Ausbeute das Acetoxylierungsprodukt **128** erhalten.

Da unterschiedlichste Versuche zur Überführung des Phenols **121** in Carbonsäurevorstufen gescheitert waren, erschienen weitere Anstrengungen in dieser Richtung nicht mehr sinnvoll.

#### 4.1.3.2.2 Syntheseveruche von **129** via Stille- bzw. Suzuki-Kupplungsreaktionen

Die in der  $C_2$ -symmetrischen Carbonsäure **129** (Abbildung 13) enthaltenen Aryl-Aryl-Bindungen können im Prinzip auch durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen geknüpft werden<sup>[82]</sup>. Bei der Synthese von **129** galt es aber darauf zu achten, dass von Kupplungsbausteinen ausgegangen wurde, in denen eine günstige Vorstufe für eine Carbonsäurefunktion enthalten ist. Als zentraler Baustein für **129** bot sich so 2,6-Dibromanilin **130** an (Schema 40). Die Bromsubstituenten von **130** sollten z.B. in Stille- oder Suzuki-Kupplungen durch Arylreste substituierbar sein. Da Kupplungsreaktionen mit elektronenarmen Aromaten meist leichter ablaufen<sup>[82,86]</sup>, erschien es günstig, die Aminofunktion von **130** vor der Kupplung in eine geeignete Carbonsäurevorstufe zu überführen, wie z.B. in ein Nitril, in einen Carbonsäureester oder in Halogenide wie Chlor oder Iod. **130** eröffnet also eine erhebliche synthetische Flexibilität zur Synthese von  $C_2$ -symmetrischen Carbonsäuren.

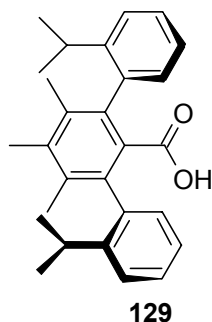
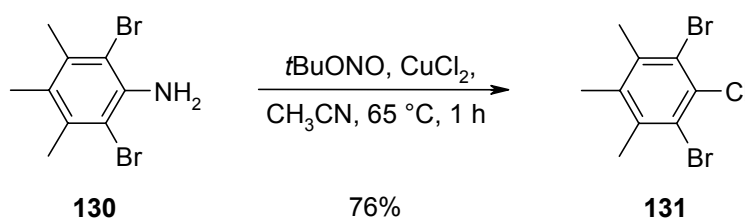


Abbildung 13

Im ersten Schritt zur Synthese der Carbonsäure **129** wurde das Trihalogenid **131** als Vorstufe für eine Stille- bzw. Suzuki-Kupplung dargestellt (Schema 40). Wegen der schnelleren Insertion von Palladium in Aryl-Brom-Bindungen im Vergleich zu Aryl-Chlor-Bindungen<sup>[82,86]</sup> sollten die Bromatome in **131** selektiv durch Arylreste substituierbar sein. Die Aryl-Chlor-Bindung des Stille-Kupplungsprodukts **132** sollte sich schließlich z.B. mit *n*Butyllithium metallieren und anschließend zur gewünschten Carbonsäure **129** carboxylieren lassen.

Das Anilin **130** ist in einer literaturbekannten Prozedur<sup>[83]</sup> auch im Labor im hundert Gramm-Maßstab gut zugänglich. Für die Darstellung des Trihalogenids **131** erwiesen sich Standard-Sandmeyer-Reaktionsbedingungen<sup>[72]</sup> mit Natriumnitrit und Kupfer-(I)-chlorid in wässrigen Lösungsmitteln als ungünstig. Auch unter stark salzsauren Bedingungen blieb das Anilin **130** weitgehend ungelöst, so dass seine Umsetzung nur unvollständig verlief. Es entstand ein schwer trennbares Gemisch, das neben Edukt und gewünschtem Trihalogenid **131** den <sup>1</sup>H NMR-Spektren zu Folge auch das Hydrolyseprodukt des Diazoniumsalzes von **130** enthielt. Unter wasserfreien Bedingungen hingegen ließ sich **130** mit *tert*-Butylnitrit und Kupfer-(II)-chlorid in guter Ausbeute (76 %) in das Trihalogenid **131** überführen (Schema 40).

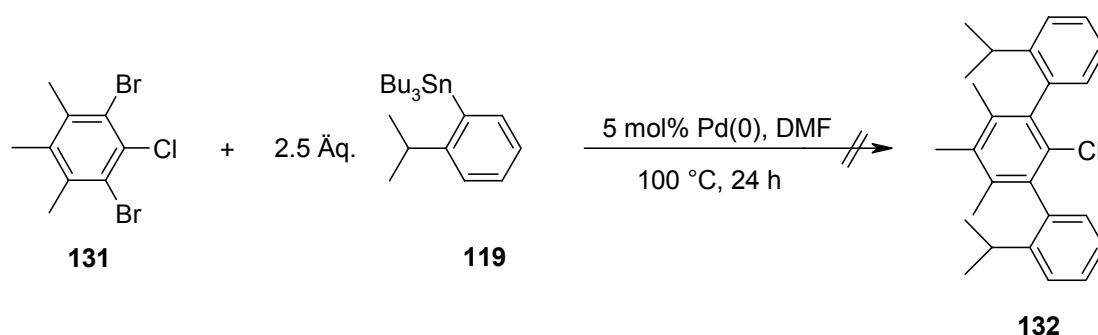
#### Schema 40



Bei sämtlichen mit **131** und dem Stannan **119**<sup>[73]</sup> durchgeführten Stille-Kupplungsversuchen konnte kein Kupplungsprodukt isoliert werden (Tabelle 8). In allen Fällen wurde für 24 Stunden auf 100 °C erhitzt. Da bei Verwendung von Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin) ohne sonstige Zusätze kein Umsatz des Trihalogenids **131** zu beobachten war (Tabelle 8, Nr. 1), wurde bei einem weiteren Versuch Cu-(I)-iodid als Aktivierungsreagens zugesetzt (Tabelle 8, Nr. 2). In der Literatur wird beschrieben, dass Cu-(I)-iodid die Übertragung des Arylrests vom Zinn auf das Palladium erleichtert<sup>[84]</sup>, was bei solchen Kupplungsreaktionen häufig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Eine Kupplung konnte auch unter

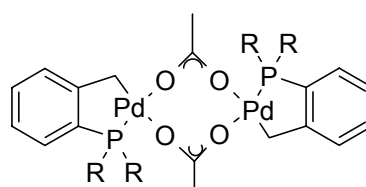
diesen Bedingungen nicht beobachtet werden. Auch die Verwendung des Katalysators **133**, der bei solchen Umsetzungen reaktiver sein soll<sup>[85]</sup>, ergab keine Kupplung (Tabelle 8, Nr. 3). Da in der Literatur schon beschrieben ist, dass Stillekupplungen mit sterisch anspruchsvollen Substraten häufiger Probleme bereiten<sup>[82]</sup>, wurden keine weiteren Versuche zur Kupplung des Trihalogenids **131** mit Zinnorganylen unternommen.

**Tabelle 8:** Stille-Kupplungsversuche mit dem Trihalogenid **131**:



Nr.	Katalysator	Zusätze
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	-
2	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	5 mol% CuI
3	Katalysator <b>133</b> <sup>a)</sup>	-

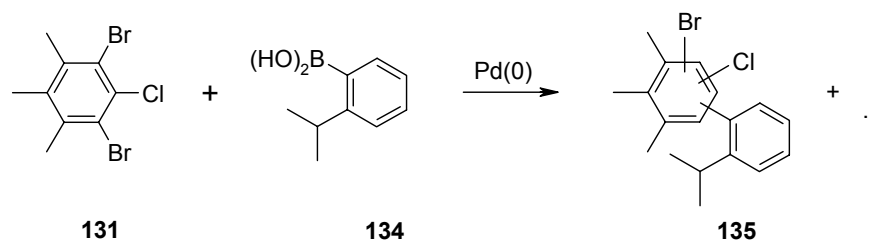
a) Palladacycle-Katalysator **133**:



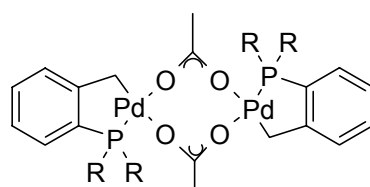
R = *o*-ToluyI

**133**

Suzuki-Kupplungen gelten bei Einsatz sterisch anspruchsvoller Substrate als aussichtsreicher als Stille-Kupplungen<sup>[86]</sup> (Tabelle 9). Bei der Umsetzung des Bororganyls **134** mit dem Trihalogenid **131** konnten in der Tat Kupplungsprodukte beobachtet werden. Unter wasserfreien Bedingungen mit Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin) als Katalysatorsystem entstand als Hauptprodukt von **131** eine Verbindung, deren Struktur nicht ganz aufgeklärt wurde (Tabelle 9, Nr. 2-3). Aus NMR- und Massenspektren geht jedoch hervor, dass das Produkt im Unterschied zum Edukt **131** einen *iso*-Propylphenylrest enthält, während ein Bromatom fehlt.

**Tabelle 9 :** Suzuki-Kupplungsversuche mit Trihalogenid **131** und Bororganyl **134**:

Nr.	Katalysatorsystem	Base	Äq. von <b>134</b>	Lsm.	T [°C]	t [h]
1	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	3 Äq. Ba(OH) <sub>2</sub>	2.5	DME:H <sub>2</sub> O 6 : 1	80	16
2	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	3 Äq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2.5	DMF	100	16
3	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	6 Äq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5	DMF	110	24
4	5 mol% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2.5 Äq. KOtBu	2.5	DME	90	20
5	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 20 mol% P(o-ToluyI) <sub>3</sub>	3 Äq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2.5	DME:H <sub>2</sub> O 10 : 1	90	22
6	10 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 20 mol% P(o-ToluyI) <sub>3</sub>	6 Äq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5	DME:H <sub>2</sub> O 10 : 1	90	18
7	5 mol% Katalysator <b>133</b> <sup>a)</sup>	3 Äq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.5	Toluol	110	24
8	5 mol% Katalysator <b>133</b> <sup>a)</sup>	3 Äq. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2.5	DMF	100	28

a) Palladacycle-Katalysator **133**:

R = o-ToluyI

**133**

Damit muss das Kupplungsprodukt eines von verschiedenen, denkbaren Regioisomeren der allgemeinen Formel **135** sein. Da aber in geringerem Umfang weitere, kaum abtrennbare Nebenprodukte entstanden waren, konnte **135** nicht vollständig gereinigt und charakterisiert werden. Auch die Verwendung einer doppelten Menge an Bororganyl **134** und Base ergab kein besseres Ergebnis (Tabelle 9, Nr.3).

In wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen war überhaupt keine Kupplung des Bororganyls **134** mit dem Trihalogenid **131** zu beobachten (Tabelle 9, Nr. 1, 5-6). Nur verschiedene Abbauprodukte des Bororganyls **134** und Edukt **131** wurden isoliert. Die Verwendung des Palladacycle-Katalysators **133** führte bei der Suzuki-Kupplung wie schon zuvor bei der Stille-Kupplung zu keinem Kupplungsprodukt, obwohl dieser Katalysator in der Literatur als besonders reaktiver Katalysator für Suzuki-Kupplungen beschrieben wird<sup>[87]</sup> (Tabelle 9, Nr 7, 8).

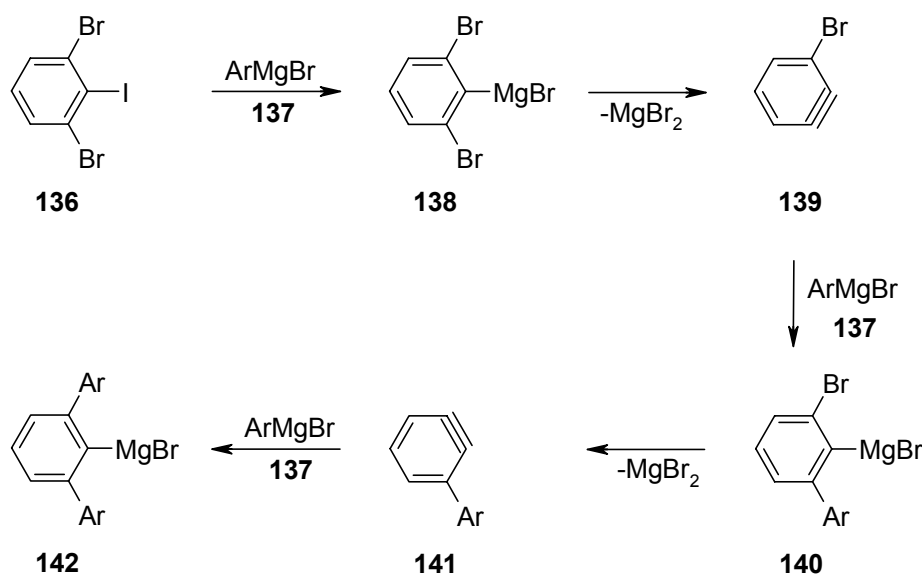
Weitere Versuche zur Kupplung des Bororganyls **134** mit dem Trihalogenid **131** erschienen nach diesen Ergebnissen nicht mehr sonderlich erfolgversprechend, zumindest nicht ohne vorher umfangreiche Entwicklungsarbeit in die Palladium-katalysierte Kupplung von Bororganylen mit sterisch anspruchsvollen Substraten investiert zu haben. Näher liegend war dagegen, das 2,6-Dibromanilin **130** für chemisch anders geartete Kupplungsreaktionen zu nutzen.

#### 4.1.3.2.3 Synthese der Carbonsäure **129** via Grignardreagenzien

Eine sehr effiziente Methode zur Synthese von 2,6-diarylierten Aromaten ist von *Hart et al.*<sup>[88]</sup> entwickelt worden (Schema 41). Umsetzungen von 2,6-Dibrom- bzw. 2,6-Dichloriodbenzol mit drei Äquivalenten Arylgrignard führen in einer Eintopfreaktion zu *meta*-Terphenylen. Nach der mechanistischen Vorstellung von *Hart et al.*<sup>[88]</sup> erfolgt bei dieser Reaktion zuerst ein Iod-Metallaustausch zwischen dem Grignardreagens **137** und dem 2,6-Dibromiodbenzol (**136**)<sup>[89]</sup>. Durch Eliminierung von Magnesiumbromid aus **138** soll das Arin **139** entstehen, an welches sich das Grignardreagens (**137**) regioselektiv addiert. Additionen von Nukleophilen an 3-Bromarine erfolgen wegen des elektronenziehenden Effekts des

Bromsubstituenten bevorzugt mit dieser Regioselektivität<sup>[89,90]</sup>. Im zweiten Kupplungszyklus soll wiederum zuerst Magnesiumbromid unter Bildung des Arins **141** eliminiert werden, an welches sich das Grignardreagens (**137**) wiederum regioselektiv addiert<sup>[88]</sup>. Die Regioselektivität des zweiten Additionsschrittes ist Folge sterischer und elektronischer Effekte des 3-Arylsubstituenten von **141**<sup>[91]</sup>.

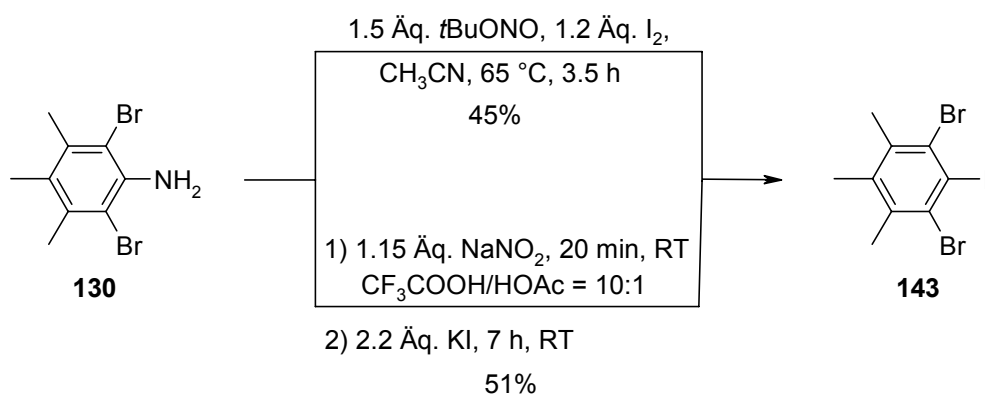
**Schema 41**



Besonders vorteilhaft ist bei dieser Synthesemethode, dass mit dem Kupplungsprodukt **142** ein Grignardreagens entsteht, so dass die Synthesesequenz mit der Einführung eines Elektrophils in das Terphenyl **142** abgeschlossen werden kann. Geeignete Elektrophile sind vor allem Iod oder Brom<sup>[88]</sup>, aber auch Kohlendioxid oder Phenylisocyanat<sup>[88]</sup> wurden schon eingesetzt. Vielversprechend waren für uns auch Berichte, in denen die Kupplung von sterisch anspruchsvolleren Grignardreagenzien an 1,2,3-trihalogenierte Aromaten beschrieben wurde<sup>[92]</sup>.

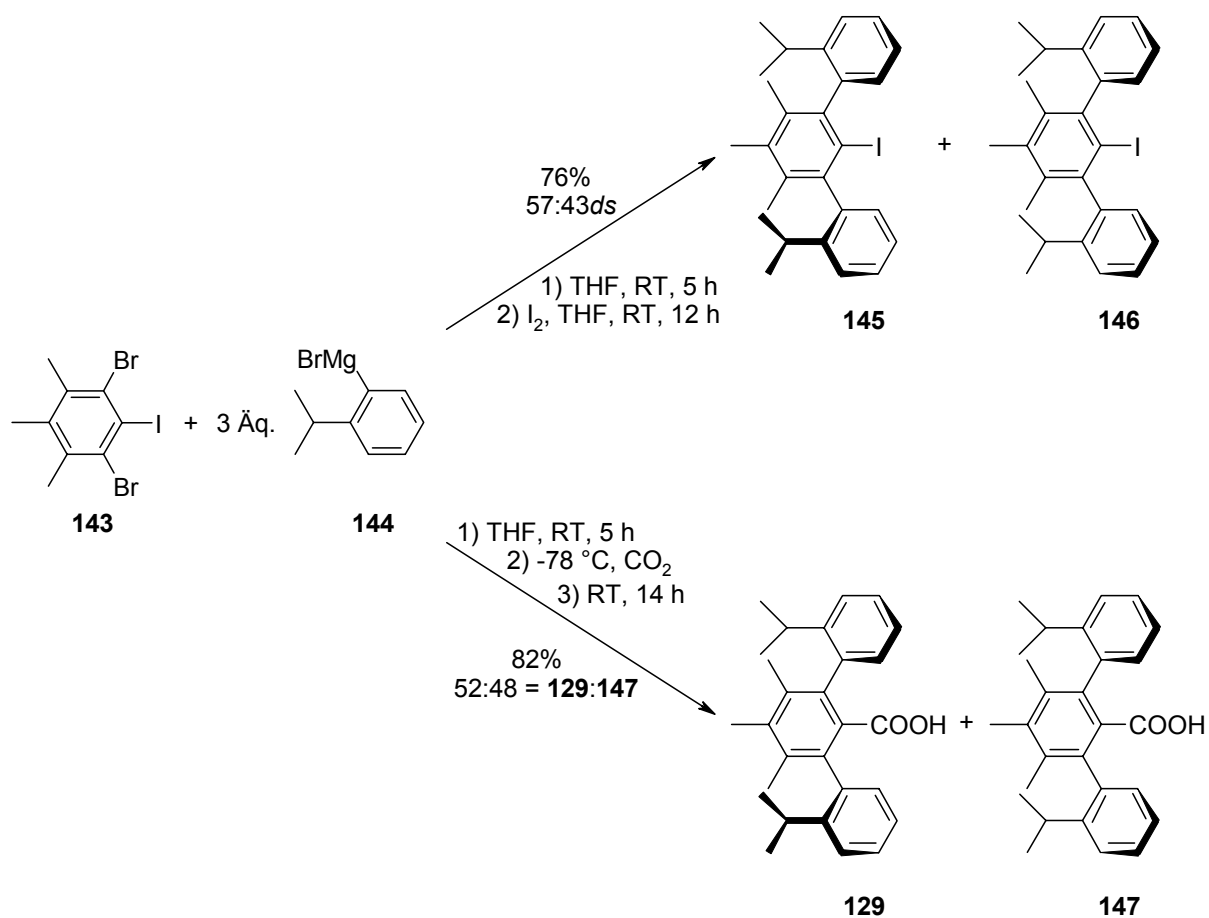
Zur Synthese der gewünschten Carbonsäure **129** nach der Methode von *Hart et al.*<sup>[88]</sup> war **143** als Kupplungsvorstufe erforderlich, das aus dem literaturbekannten Anilinderivat **130**<sup>[83]</sup> durch Sandmeyer Reaktionen synthetisiert wurde (Schema 42). Die Ausbeuten bei der Synthese von **143** waren allerdings auch bei Anwendung unterschiedlicher Reaktionsbedingungen stets mässig: Unter wasserfreien Bedingungen in Acetonitril konnte das Trihalogenid **143** in einer Ausbeute von 45 % gewonnen werden. In Eisessig/Trifluoressigsäure stieg die Ausbeute auf 51 %.

## Schema 42



Zur *meta*-Terphenylsynthese wurde nun das Trihalogenid **143** mit 3.0 Äquivalenten Grignardreagens **144** bei Raumtemperatur umgesetzt (Schema 43) und das intermediäre Kupplungsprodukt mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen (vgl. Verbindung **142** in Schema 41): Durch Zugabe von Iod konnten die Terphenyle **145** und **146** als Carbonsäurevorstufe in sehr guter Ausbeute (76 %) gewonnen werden. Sie fielen als ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis von 47:53 an.

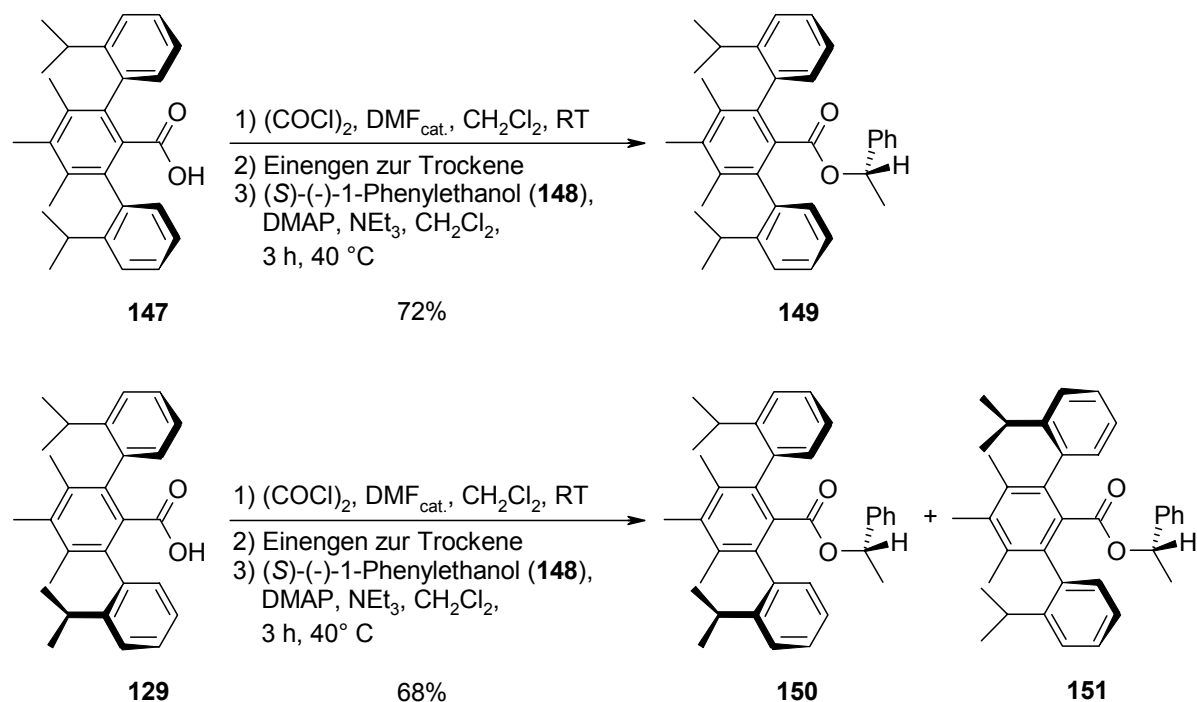
## Schema 43



Auch die Carbonsäure **129** konnte aus den Kupplungsbausteinen **143** und **144** in einer Eintopfreaktion gewonnen werden, und zwar indem die intermediäre *meta*-Terphenylmagnesiumverbindung (vgl. Verbindung **142** in Schema 41, Seite 56) mit Kohlendioxid abgefangen wurde. Das Racemat der chiralen Carbonsäure **129** und ihre *meso*-Form **147** entstanden dabei im Verhältnis von 52:48 = **129/147**.

Die beiden diastereomeren Carbonsäuren **129** und **147** wurden durch Säulenchromatographie bzw. Umkristallisieren voneinander getrennt. Die relative Konfiguration der beiden diastereomerenreinen Carbonsäuren **129** bzw. **147** wurde durch Derivatisierung mit einem enantiomerenreinen Hilfsreagens, dem chiralen Alkohol **148** bestimmt (Schema 44): Bei Veresterung von **147** entstand ein einheitliches Produkt, der Ester **149**, woraus sich für diesen wie für **147** die *meso*-Konfiguration ableiten ließ. Im Einklang damit bildeten sich bei der Umsetzung der zu **147** diastereomeren Säure **129** mit dem Alkohol **148** zwei diastereomere Ester - **150** und **151** - im Verhältnis von 50:50. Damit war klar, dass das Edukt von **150** und **151** die racemische Säure **129** sein musste. Die Identifizierung der chiralen Carbonsäure **129** war damit erfolgreich abgeschlossen.

**Schema 44**

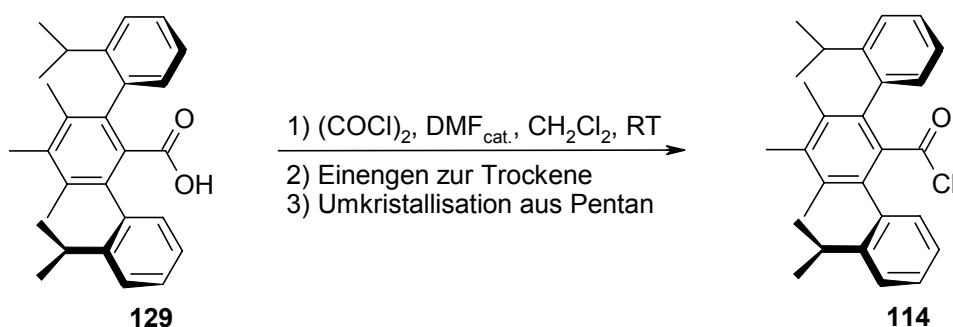




Das chirale Auxiliar **129** war damit ausgehend von den Bausteinen **143** und **144** in einer einstufigen Synthese sehr gut zugänglich.

Für die geplanten Folgereaktionen, die Erzeugung von *N*-Acylpyridiniumionen, musste die Carbonsäure **129** zuvor noch in ihr Säurechlorid **114** überführt werden (Schema 45). Wegen der Vielzahl durchzuführender Versuche, wurde dieses in einer größeren Menge dargestellt. Dies geschah mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid bei Raumtemperatur. Nach Einengen des Reaktionsgemischs am Hochvakuum konnten nicht alle flüchtigen Substanzen vollständig entfernt werden, weshalb das Rohprodukt noch aus Pentan umkristallisiert wurde. Wie sich durch  $^1\text{H}$  NMR-Spektroskopie belegen ließ, war das Produkt **114** damit rein und bei Aufbewahrung unter einer Stickstoffatmosphäre auch stabil.

**Schema 45**



#### 4.1.3.3 Umsetzungen von *N*-Acylpyridiniumsalzen des Chloroformiats **113**

Mit dem Chloroformiat **113** stand ein Auxiliar mit einem C<sub>2</sub>-symmetrischen Substituent zur Darstellung und diastereoselektiven Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen zur Verfügung. Eine Racematspaltung des Chloroformiats **113** bzw. seiner Vorstufe, dem Phenol **121** wurde noch zurückgestellt. Zunächst sollte das Potential von **113** als chirales Auxiliar überprüft werden, um zu sehen, ob sich eine Racematspaltung lohnt. Die Bestimmung der asymmetrischen Induktion ist bei der hier praktizierten Form der asymmetrischen Synthese auch mit dem Racemat möglich, da es dabei "nur" auf die Diastereoselektivität ankommt.

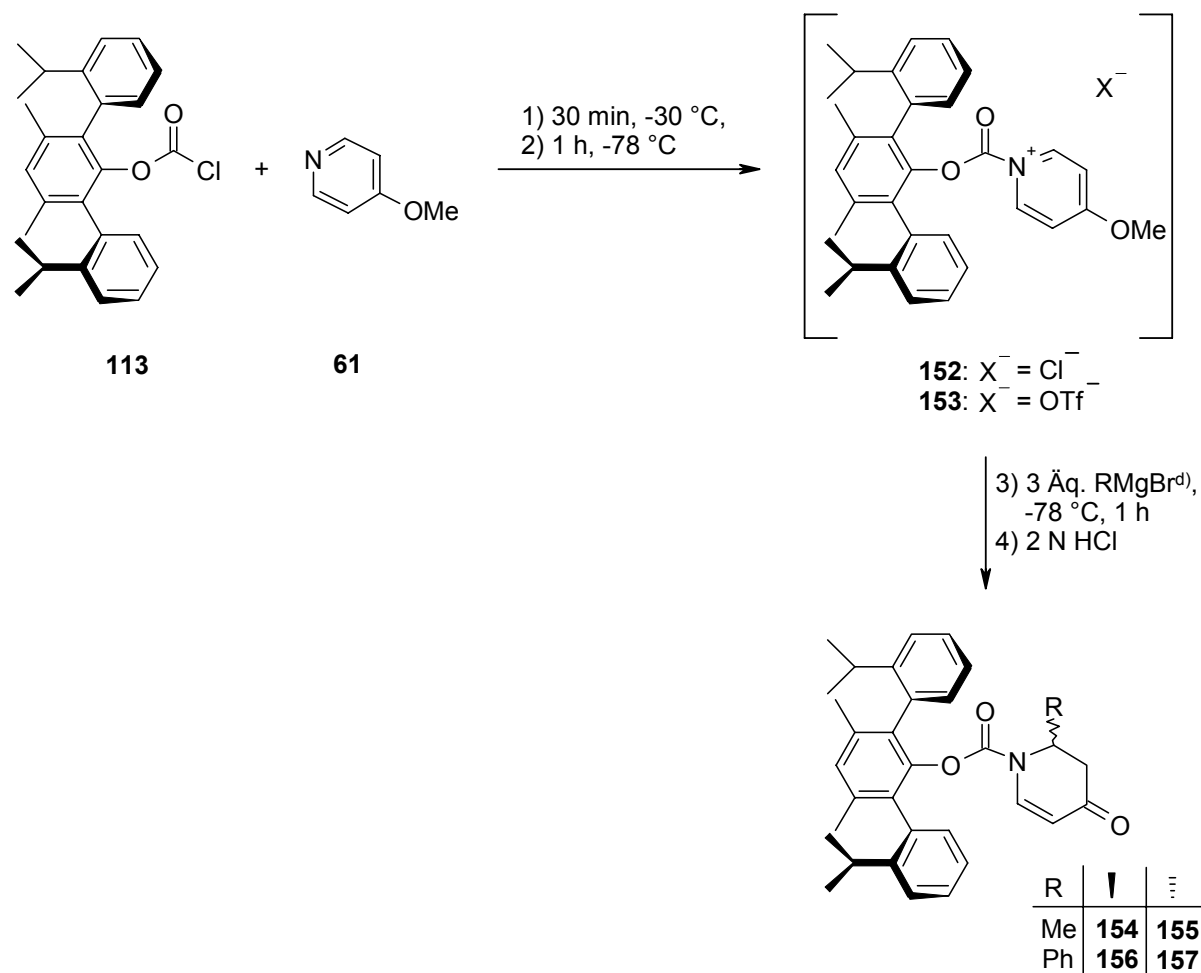
Zur Darstellung der *N*-Acylpyridiniumionen **152** bzw. **153** wurde das 4-Methoxypyridin (**61**), gelöst im jeweils angegebenen Lösungsmittel (Tabelle 10), bei -30 °C mit dem Chloroformiat **113** versetzt. Nach 30 Minuten wurde für eine Stunde auf -78 °C abgekühlt, bevor das Metallorganyl zugegeben wurde. Bei sämtlichen Abfangreaktionen der *N*-Acylpyridiniumsalze **152** bzw. **153** wurden nur sehr geringe Diastereoselektivitäten erzielt (Tabelle 10, Nr. 1-5). Interessanterweise war die Induktionsrichtung unter heterogenen Bedingungen (Tabelle 10, Nr. 1, 4) stets jenen unter homogenen entgegengesetzt (Tabelle 10, Nr. 2, 3, 5).

Die Ausbeuten waren bei allen Versuchen sehr gut und mit dem Phenylmagnesiumbromid noch etwas besser als mit dem Methylmagnesiumbromid. Auch wurden unter heterogenen Reaktionsbedingungen höhere Ausbeuten erzielt als unter homogenen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erfahrungen bei der Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen aus 4-Methoxypyridin (**61**) und verschiedenen Säurechloriden (vgl. Kapitel 4.2.1.1, Seite 68).

Offensichtlich sind die strukturellen Voraussetzungen für diastereoselektive Alkylierungen von *N*-Acylpyridiniumionen aus dem C<sub>2</sub>-symmetrischen Chloroformiat **113** und 4-Methoxypyridin (**61**) nicht sonderlich günstig. Hierfür sind verschiedene Gründe denkbar, wobei am wahrscheinlichsten erscheint, dass der chirale Terphenylrest des Auxiliars **113** zu weit von den reaktiven Zentren des Pyridiniumrests entfernt ist, um bei der Addition von Nukleophilen hohe Diastereoselektivitäten bewirken zu können.

Als positives Ergebnis kann aber festgehalten werden, dass selbst sterisch sehr anspruchsvolle Chloroformiate wie **113** mit 4-Methoxypyridin (**61**) zu entsprechenden *N*-Acylpyridiniumionen umgesetzt werden können und die Abfangreaktionen mit sehr guten Ausbeuten verlaufen.

**Tabelle 10:** Alkylierungen der *N*-Acylpyridiniumionen **152** und **153**:



Nr.	R <sup>d)</sup>	Lsm.	Zusätze <sup>a)</sup>	ds <sup>b)</sup>	Ausbeute [%] <sup>c)</sup>	Produkte <sup>e)</sup>
1	Me	Toluol	-	45:55	85	<b>154+155</b>
2	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	63:37	70	<b>154+155</b>
3	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	65:35	78	<b>154+155</b>
4	Ph	Toluol	-	42:58	95	<b>156+157</b>
5	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	61:39	80	<b>156+157</b>

a) Bei Verwendung von Zusätzen wurden 1.0 Äquivalente Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) eingesetzt.

b) Die Diastereomenverhältnisse wurden aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

c) Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf beide Diastereomere.

d) MeMgBr: 3 M Lösung in THF; PhMgBr: 1 M Lösung in THF.

e) Die Diastereomengemische wurden nicht getrennt, die relative Konfiguration wurde nicht zugeordnet.

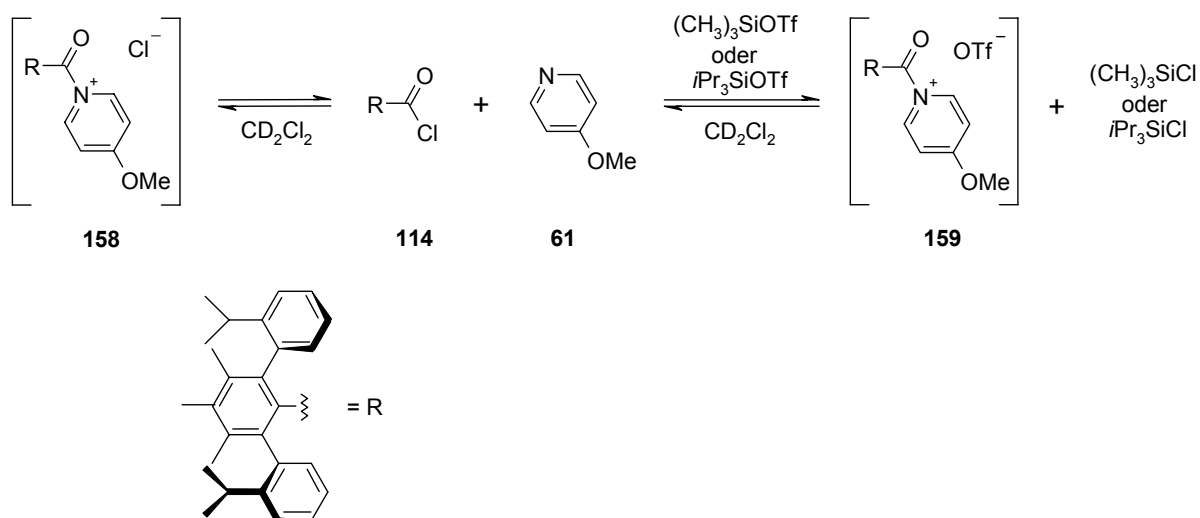
#### 4.1.3.4 Umsetzungen von *N*-Acylpyridiniumsalzen der C<sub>2</sub>-symmetrischen Carbonsäure **129**

Das Säurechlorid **114** erschien als chirales Auxiliar vielversprechender als das analoge Chloroformiat **113** (Tabelle 11, Tabelle 10): In *N*-Acylpyridiniumionen **158** bzw. **159** ist der Abstand zwischen den 2,6-Positionen des Pyridiniumions und der chiralen Achse des Auxiliars deutlich geringer, und somit sollte die chirale Information des Auxiliars effektiver auf die reaktiven Positionen des Pyridiniumrests übertragbar sein. Dies ließ bessere Diastereoselektivitäten erhoffen.

Wie schon beim Chloroformiat **113** und aus den dort ausgeführten Gründen (Kapitel 4.1.3.3, Seite 60) wurde auch bei den folgenden Versuchen nur das Racemat von **114** eingesetzt.

Wegen des großen sterischen Anspruchs des Terphenylrests von **114** war nicht auszuschließen, dass es zu einer ungünstigen Gleichgewichtslage zwischen dem Säurechlorid **114** und 4-Methoxypyridin (**61**) einerseits und dem *N*-Acylpyridiniumion **158** bzw. **159** kommt. Um diese Gleichgewichtslage zu bestimmen, wurden <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt, bei denen Lösungen aus je einem Äquivalent 4-Methoxypyridin (**61**) und Säurechlorid **114** in deuteriertem Dichlormethan bei verschiedenen Temperaturen vermessen wurden (Tabelle 11). War kein Trimethylsilyltriflat zugesetzt, konnte bei keiner Temperatur die Bildung des *N*-Acylpyridiniumions **158** beobachtet werden (Tabelle 11, Nr. 1). Wurde jedoch ein Äquivalent Trimethylsilyltriflat zugegeben, verschob sich das Gleichgewicht deutlich und um 38-47 % *N*-Acylpyridiniumion **159** waren belegbar (Nr. 2). Außer den Signalen für **160** waren in den <sup>1</sup>H NMR-Spektren noch solche für Trimethylsilylpyridiniumion **159** und Hydropyridiniumtriflat **97** vorhanden (Abbildung 14). Die Verwendung von Triisopropylsilyltriflat führte schließlich noch zu einem etwas höheren Anteil des *N*-Acylpyridiniumsalzes **159** (~54 %, Tabelle 11, Nr. 3).

**Tabelle 11:**  $^1\text{H}$  NMR-Versuche zur Umsetzung von **114** mit 4-Methoxypyridin (**61**) in Deuteriodichlormethan:

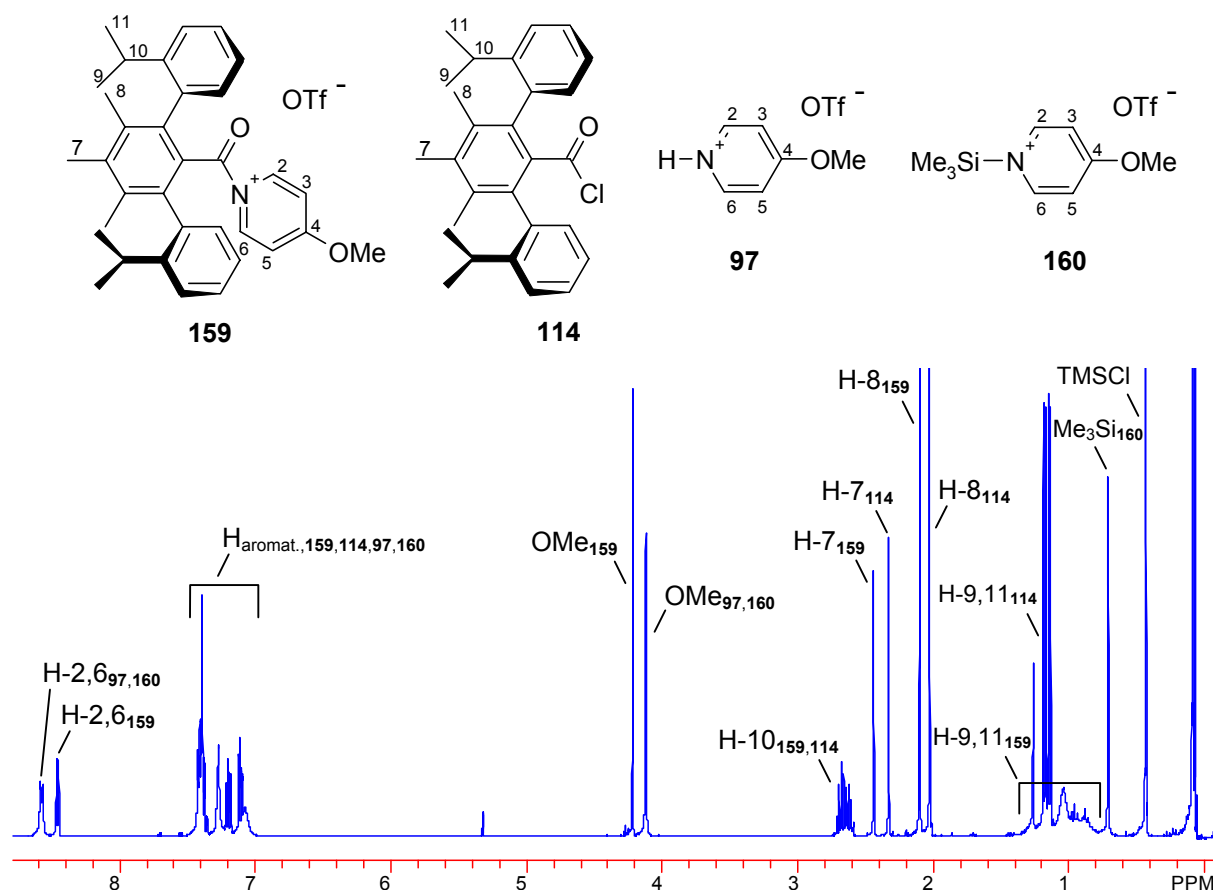


		Anteil der <i>N</i> -Acylpyridiniumionen <b>158-159</b> bei der jeweiligen Temperatur [%] <sup>b)</sup>					Produkt
Nr.	Zusatz	RT	0 °C	-30 °C	-60 °C	-78 °C	
1	-	0	0	0	0	0	<b>158</b>
2	$\text{Me}_3\text{SiOTf}$	38	45 <sup>a)</sup>	47 <sup>a)</sup>	46 <sup>a)</sup>	45 <sup>a)</sup>	<b>159</b>
3	$i\text{Pr}_3\text{SiOTf}$	53 <sup>a)</sup>	56 <sup>a)</sup>	55 <sup>a)</sup>	54 <sup>a)</sup>	55 <sup>a)</sup>	<b>159</b>

a) Durch Koaleszenz verbreiterte Signale.

b) Der Anteil der *N*-Acylpyridiniumionen **158** bzw. **159** wurde aus  $^1\text{H}$  NMR-Spektren bestimmt.

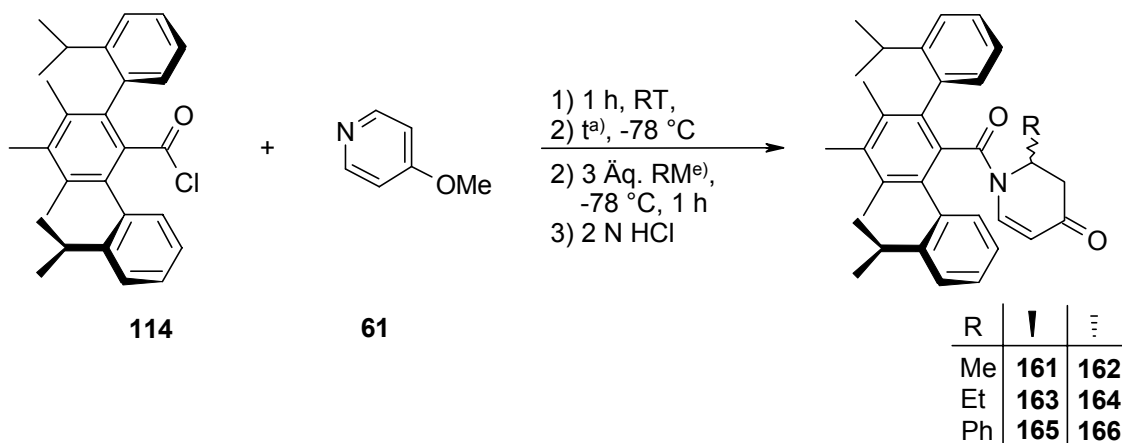
Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Gleichgewichtslage für das *N*-Acylpyridiniumion **159** im Vergleich zu den *N*-Acylpyridiniumionen von 4-Methoxypyridin (**61**) und sterisch weniger anspruchsvollen Säurechloriden wie Benzoylchlorid (**169**), Pivaloylchlorid (**83**) (Kapitel 4.2.1.1, Seite 68) oder (*S*)-Mosher's Säurechlorid (**94**) (Kapitel 4.1.2.1, Seite 38) ungünstiger ist. Bei diesen Säurechloriden lagen die entsprechenden *N*-Acylpyridiniumionen bei -78 °C und Trimethylsilyltriflatzusatz zu ca. 80 % vor. Aber immerhin konnte das *N*-Acylpyridiniumion **159** nachgewiesen werden, so dass Abfangreaktionen durch Metallorganyle aussichtsreich erschienen.



**Abbildung 14:** <sup>1</sup>H NMR-Spektrum von **61**, **114** und TMSOTf in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur (0.1 M).

Es wurden verschiedene Lösungsmittel und Zusätze getestet (Tabelle 12, Nr. 1-4), um zu ermitteln, welche Bedingungen für die Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumion **158** bzw. **159** präparativ geeignet sind. Unter heterogenen Reaktionsbedingungen mit Toluol als Lösungsmittel konnte mit Methylmagnesiumbromid kein Alkylierungsprodukt erhalten werden (Tabelle 12, Nr. 1). Auch Zusatz von Trimethylsilyltriflat unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen führte zu keinem Alkylierungsprodukt (Nr. 2). Bei diesen Umsetzungen (Tabelle 12, Nr.1-2) fiel auf, dass bei den für die Abfangreaktion hergestellten Mischungen aus Säurechlorid **114** und 4-Methoxypyridin (**61**) bei -78 °C kein Niederschlag auftrat. Die Reaktionsmischung war nur leicht trübe geworden. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Gleichgewicht zwischen dem *N*-Acylpyridiniumion **158** bzw. **159** sowie den Edukten **114** und **61** weit auf der Seite der Edukte liegt, was das Ausbleiben der Alkylierungsreaktion erklären dürfte.

**Tabelle 12:** Addition von verschiedenen Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen aus Säurechlorid **114** und Pyridin **61**:



Nr.	Lsm. <sup>a)</sup>	Zusatz <sup>b)</sup>	Metallorganyl <sup>e)</sup>	ds <sup>c)</sup>	Ausbeute [%] <sup>d)</sup>	Produkt <sup>f)</sup>
1	Toluol	-	MeMgBr	-	0	-
2	Toluol	TMSOTf	MeMgBr	-	0	-
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiPrSOTf	MeMgBr	57:43	19	<b>161+162</b>
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	MeMgBr	66:34	22	<b>161+162</b>
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	Me <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub>	52:48	76	<b>161+162</b>
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	ZnEt <sub>2</sub>	52:48	30	<b>163+164</b>
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	PhMgBr	>99:1	58	<b>165+166</b>
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMSOTf	Ph <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub>	>99:1	82	<b>165+166</b>

a) Bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel wurde vor Zugabe des Metallorganyls für 3 h bei -78 °C gerührt. Bei Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel wurde vor Zugabe des Metallorganyls für 10 min bei -78 °C gerührt.

b) 1.0 Äquivalente

c) Diastereomenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

d) Ausbeuten an beiden Diastereomen.

e) MeMgBr: 3 M Lösung in THF; PhMgBr: 1 M Lösung in THF; Darstellung des Cuprats aus 3.0 Äq. CuCN in THF (3 M Suspension) und 6.0 Äq. RMgBr.

f) Die Diastereomengemische wurden nicht getrennt. Die relative Konfiguration wurde nicht zugeordnet.

Dies ist auch insofern überraschend, als bei Additionsreaktionen an strukturell verwandten *N*-Acylpyridiniumionen des 4-Methoxypyridins (**61**) in apolaren Lösungsmitteln in der Regel heterogene Bedingungen herrschten und diese meist zu den besten Ausbeuten führten (vgl. Kapitel 4.2.1.1, Seite 68). Durch die in Tabelle 11 beschriebenen <sup>1</sup>H NMR-Versuche wurde schon festgestellt, dass die Bildung von *N*-Acylpyridiniumionen **158** bzw. **159** aus dem Pyridin **61** thermodynamisch nicht sonderlich begünstigt ist. Im unpolaren Lösungsmittel Toluol dürfte die Bildung der ionischen Spezies **158** bzw. **159** aus den ungeladenen Verbindungen **114** und **61** noch ungünstiger sein. Nachdem kein Niederschlag ausfiel, muss die Konzentration

an diesen *N*-Acylpyridiniumionen - **158** bzw. **159** - offensichtlich noch niedriger als ihr Löslichkeitsprodukt sein. Ohne Frage müsste letzteres in einem unpolaren Lösungsmittel wie Toluol sehr klein sein. Jedenfalls war es nicht möglich, das Gleichgewicht durch Niederschlagsbildung auf die Produktseite zu schleppen.

Abfangreaktionen unter homogenen Reaktionsbedingungen mit Methylenchlorid als Lösungsmittel führten dagegen zu den gewünschten Produkten. So wurde mit Methylmagnesiumbromid als Nukleophil ein Isomerengemisch aus **161** und **162** erhalten (Tabelle 12, Nr. 3, 4). Neben der Ausbeute waren aber auch die Diastereoselektivitäten sehr schlecht. Wurde das *higher order* Cuprat  $\text{Me}_2\text{CuCN}(\text{MgBr})_2$  eingesetzt (Tabelle 12, Nr. 5), stieg die Ausbeute auf 76 % an. Die Diastereoselektivität wurde aber noch schlechter (*ds* 52:8).

Schließlich wurde mit Diethylzink ein weiteres Metallorganyl zur Alkylierung von **159** verwendet (Tabelle 12, Nr. 6). Bei mäßiger Ausbeute (30 %) war auch damit die Diastereoselektivität nicht nennenswert (52:48, Tabelle 12, Nr. 6).

Um die stereodirigierende Wirkung des Auxiliars bei der Einführung großer Reste zu untersuchen, wurden als nächstes Phenylmetallorganyle addiert. Mit Phenylmagnesiumbromid als Nukleophil konnte dabei mit einem *ds*-Wert von >99:1 eine exzellente Diastereoselektivität bei der Additionsreaktion erzielt werden (Tabelle 12, Nr. 7): In den NMR-Spektren des Reaktionsproduktes war nur ein Diastereomer nachweisbar. Bei Verwendung des *higher order* Phenylcuprats  $\text{Ph}_2\text{CuCN}(\text{MgBr})_2$  entstand laut NMR-Spektren ebenfalls nur ein Diastereomer, dasselbe wie bei der Grignardreaktion (Tabelle 12, Nr. 8). Die Ausbeute stieg dabei noch auf den hervorragenden Wert von 82 %.

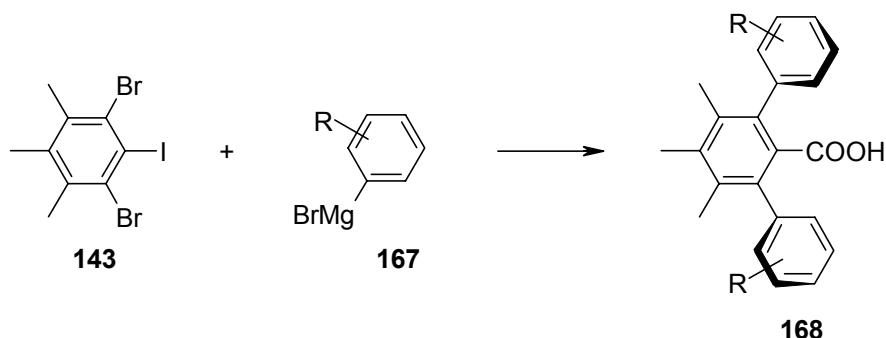
Damit wurde in der Carbonsäure **129** mit ihrem  $\text{C}_2$ -symmetrischen Terphenylrest eine sehr interessante Auxiliarstruktur zur asymmetrischen Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen entdeckt. Aus den Ergebnissen aus Tabelle 12 kann noch kein validiertes Induktionsmodell abgeleitet werden. Aber eine Tendenz für den geeigneten Einsatzbereich des Auxiliars **129** ist schon erkennbar. Die Größe des einzuführenden Restes hat einen großen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Nachdem das Auxiliar **129** seine stereodirigierende Wirkung vermutlich nur



durch sterische Wechselwirkungen entfalten kann - und nicht durch Koordinationseffekte - sind damit wohl vor allem bei der Einführung großer Reste hervorragende Stereoselektivitäten zu erreichen.

Zur Entwicklung eines allgemeiner einsetzbaren chiralen Auxiliars zur asymmetrischen Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen eröffnet die chirale Carbonsäure **129** interessante Perspektiven. Um auch bei der Addition von kleinen Alkylresten an *N*-Acylpyridiniumionen gute Diastereoselektivitäten zu induzieren (Schema 46), bietet es sich an, die Substituenten in den *ortho*-Positionen zur Carbonsäurefunktion des Auxiliars zu variieren. Der für die Darstellung von **129** entwickelte Syntheseweg ermöglicht genau dies auf einfache Weise. Aus vielfältig variierbaren Kupplungsbausteinen können Carbonsäuren der Struktur **168** in großer Strukturvielfalt durch eine Eintopfreaktion gewonnen werden. Eine systematische Optimierung des Auxiliars **168** für asymmetrische Alkylierungen von *N*-Acylpyridiniumionen sollte damit auf einfache Weise möglich sein.

#### Schema 46



Die Bedeutung der in unserem Arbeitskreis entwickelten "Triflatmethode"<sup>[93]</sup> wird aus den oben beschriebenen Versuchen ebenfalls deutlich (Tabelle 12, Seite 65): Nur bei Zusatz von Trimethylsilyltriflat bzw. Triisopropylsilyltriflat zu einer Lösung des Säurechlorids **114** und 4-Methoxypyridins (**61**) (in Dichlormethan) konnten in <sup>1</sup>H NMR-Versuchen *N*-Acylpyridiniumionen **159** nachgewiesen werden (Tabelle 11, Seite 63), und bei den Abfangreaktionen ließen sich nur unter diesen Bedingungen - mit Trimethylsilyltriflatzusatz - die Abfangprodukte **161-166** erhalten (Tabelle 12, Nr. 3-8, Seite 65).

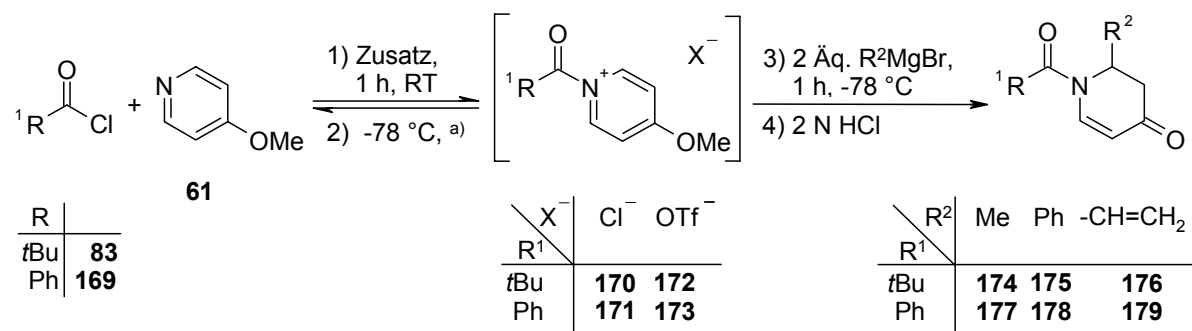
## 4.2 Synthese von Dihydropyridon-Derivaten als $\beta$ -Aminosäure-vorstufen

### 4.2.1 Synthese von 2-substituierten Dihydropyridonen

#### 4.2.1.1 Synthese von *N*-Acyl-geschützten Dihydropyridonen

Dihydropyridone sind Schlüsselbausteine des neu entwickelten Konzepts zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren. Durch Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen, welche aus 4-Methoxypyridin (**61**) und Säurechloriden *in situ* dargestellt werden können<sup>[54]</sup>, sind sie sehr gut zugänglich (Tabelle 13). Wie in Kapitel 2.2 (s. Seite 17) schon ausführlich diskutiert wurde, ist die Gleichgewichtslage zwischen *N*-Acylpyridiniumionen und den Edukten stark vom Lösungsmittel und von Additiven abhängig. In unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol bzw. THF präzipitieren *N*-Acylpyridiniumionen<sup>[50]</sup>. Zusätze wie Trimethylsilyltriflat führen zum Austausch von Chlorid gegen weniger Nukleophile Anionen wie Triflat<sup>[93]</sup>. Beides bewirkt eine Gleichgewichtsverschiebung zu Gunsten der *N*-Acylpyridiniumionen. Untersuchungen zum Einfluss dieser Parameter auf die Ausbeuten bei der Umsetzung von Pivaloylchlorid (**83**) bzw. Benzoylchlorid (**169**) mit 4-Methoxypyridin (**61**) zu den Dihydropyridonen **174-179** sind im Folgenden beschrieben (Tabelle 13).

Die Ausbeuten bei der Alkylierung des *N*-Pivaloylpyridiniumions **172** waren deutlich von der Struktur des organischen Rests des verwendeten Grignardreagenzes abhängig (Nr. 1-4, Tabelle 13): Methylgrignard ergab sowohl unter homogenen Reaktionsbedingungen in Dichlormethan (43 % Ausbeute, Nr. 1, Tabelle 13) wie unter heterogenen Reaktionsbedingungen in Toluol (39 % Ausbeute, Nr. 2, Tabelle 13) immer schlechte Ausbeuten. Wurde jedoch ein Grignardreagens eingesetzt, bei dem das Magnesium an einen  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoff gebunden ist, so waren die Ausbeuten unabhängig vom Lösungsmittel sehr gut (84 % bzw. 83 % Ausbeute, Nr. 3-4, Tabelle 13). Dabei sind die Einträge 1 und 3 bzw. 2 und 4 direkt vergleichbar (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumionen **171-173** mit Grignardreagenzien:

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Lsm. <sup>a)</sup>	Zusatz <sup>b)</sup>	Ausbeute [%]	Produkt
1	<i>t</i> Bu	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> SiOTf	43	<b>174</b>
2	<i>t</i> Bu	Me	Toluol	Me <sub>3</sub> SiOTf	39	<b>174</b>
3	<i>t</i> Bu	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> SiOTf	84	<b>175</b>
4	<i>t</i> Bu	-CH=CH <sub>2</sub>	Toluol	Me <sub>3</sub> SiOTf	83	<b>176</b>
5	Ph	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	61	<b>177</b>
6	Ph	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> SiOTf	62	<b>177</b>
7	Ph	Me	THF	-	78	<b>177</b>
8	Ph	Me	THF	Me <sub>3</sub> SiOTf	85	<b>177</b>
9	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	81	<b>178</b>
10	Ph	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Me <sub>3</sub> SiOTf	80	<b>178</b>
11	Ph	Ph	THF	-	89	<b>178</b>
12	Ph	Ph	THF	Me <sub>3</sub> SiOTf	88	<b>178</b>
13	Ph	Ph	Toluol	-	89	<b>178</b>
14	Ph	-CH=CH <sub>2</sub>	THF	Me <sub>3</sub> SiOTf	84	<b>179</b>

a) Bei Verwendung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde vor Zugabe des Grignardreagenzes 10 min bei -78 °C gekühlt; bei Verwendung von THF bzw. Toluol 2 h.

b) Bei Verwendung eines Zusatzes wurde dieser bei Raumtemperatur zu einer Mischung des Säurechlorids und Pyridin im angegebenen Lösungsmittel gegeben.

Vergleicht man die Ergebnisse des mit einem *N*-Pivaloylrest versehenen *N*-Acylpyridiniumions **172** (Nr. 1-4, Tabelle 13) mit den Alkylierungen des *N*-Benzoylpyridiniumions **173** (Nr. 6, 8, 10, 12, 14, Tabelle 13), so erkennt man eine Abhängigkeit der Ausbeuten vom *N*-Acylrest vor allem bei Verwendung von Methylgrignard: Für den Methylgrignard erhält man mit **173** deutlich bessere Ausbeuten (62 %, Nr. 6, Tabelle 13) als mit **172** (43 %, Nr. 1, Tabelle 13).

Mit **171** bzw. **173** sind die Ausbeuten unter heterogenen Reaktionsbedingungen (Nr. 7-8, 11-13) auch deutlich besser als unter homogenen (Nr. 5-6, 9-10, Tabelle 13). Besonders drastisch ist dieser Lösungsmittelleffekt bei Verwendung von Methylmagnesiumbromid (Nr. 5, 7, Tabelle 13). Für dieses Grignardreagens kann die Ausbeute unter heterogenen Bedingungen durch Trimethylsilyltriflatzusatz noch weiter gesteigert werden (Nr. 7, 8, Tabelle 13). Bei homogener Reaktionsführung hat ein Trimethylsilyltriflatzusatz dagegen keinen signifikanten Effekt (Nr. 5, 6, Tabelle 13). Vinylierungen bzw. Arylierungen ergeben für die *N*-Benzoyl- bzw. *N*-Pivaloylpyridiniumionen **173** bzw. **172** ähnlich gute Ausbeuten (Nr. 3, 4 bzw. 9-14, Tabelle 13).

Zusammenfassend ergibt sich also, dass unter heterogenen Bedingungen mit THF oder Toluol als Lösungsmittel im allgemeinen bessere Ausbeuten erzielt werden als unter homogenen Bedingungen mit Methylenchlorid als Lösungsmittel. Trimethylsilyltriflatzusatz brachte nur in einem Fall eine signifikante Ausbeute-steigerung (vgl. Nr. 7 und 8). Alkylierungen mit Methylmagnesiumbromid ergeben unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen immer schlechtere Ausbeuten als Reaktionen mit Grignardreagenzien, die sich von Olefinen oder Aromaten ableiten. Besonders gravierend ist dies bei der Alkylierung des *N*-Pivaloylpyridiniumions **172** (Nr. 1-4).

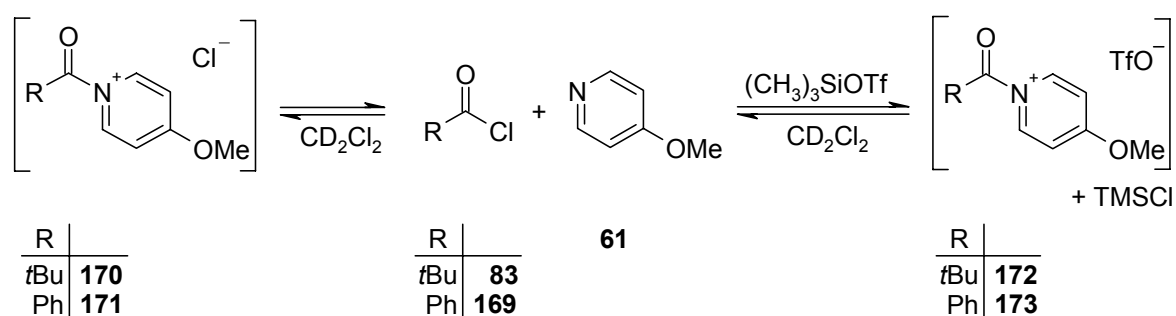
Um die Ergebnisse der Additionen von Nukleophilen an die *N*-Acylpyridiniumsalze **171-173** besser verstehen zu können, wurden diese <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch untersucht. Dazu wurden Lösungen mit je einem Äquivalent des Säurechlorids **83** bzw. **169** und des 4-Methoxypyridins (**61**) mit bzw. ohne Trimethylsilyltriflat in deuteriertem Dichlormethan hergestellt und bei unterschiedlichen Temperaturen vermessen (Tabelle 14). Die *N*-Acylpyridiniumionen **172** und **173** liegen mit Trimethylsilyltriflatzusatz bei -78 °C zu ähnlichen Teilen vor (Nr. 2, 4, Tabelle 14). Auffälligerweise entspricht dieser *N*-Acylpyridiniumionenanteil ungefähr den Ausbeuten, die bei den Umsetzungen von **172** bzw. **173** mit Phenylgrignard erreicht wurden (80-84 % Ausbeute, Tabelle 13, Nr. 3, 10). Sie könnten deshalb "Momentaufnahmen" des Anteils der in Lösung vorliegenden *N*-Acylpyridiniumionen **172** bzw. **173** sein.

Aus den Einträgen 3 und 4 der Tabelle 14 geht weiter hervor, dass der Anteil an *N*-Benzoylpyridiniumionen **171** bzw. **173** bei -78 °C ähnlich ist. Dies erklärt bei präparativen Ansätzen auch die geringe Abhängigkeit der Ausbeuten vom Trimethylsilyltriflatzusatz (Tabelle 13, Nr. 5-6, 9-10).

Die schlechteren Ausbeuten bei Verwendung des Methylgrignardreagenzes an Stelle der Aryl- bzw. Vinylmagnesiumverbindungen müssen Folge von Nebenreaktionen, etwa der Addition des Nukleophils an die Carbonylgruppe des *N*-Acylpyridiniumions sein.

Das *N*-Pivaloyl-geschützte Dihydropyridon **174** wurde für die Synthese des  $\beta$ -Aminosäurederivats **223** genutzt, die in Kapitel 4.3.1 ab der Seite 114 beschrieben wird.

**Tabelle 14:** Untersuchung der Gleichgewichtslage zwischen den *N*-Acylpyridiniumsalzen **170-173** und 4-Methoxypyridin (**61**):



			Anteil der <i>N</i> -Acylpyridiniumionen <b>170-173</b> in $^1\text{H}$ NMR-Spektren bei der jeweiligen Temperatur [%]				
Nr.	R	Zusatz	RT	0°C	-30°C	-78°C	Produkt
1	tBu	-	0	- <sup>a)</sup>	0	40	<b>170</b>
2	tBu	Me <sub>3</sub> SiOTf	86 <sup>b)</sup>	83 <sup>b)</sup>	84	85	<b>172</b>
3	Ph	-	0	- <sup>c)</sup>	- <sup>c)</sup>	84 <sup>b)</sup>	<b>171</b>
4	Ph	Me <sub>3</sub> SiOTf	- <sup>c)</sup>	89	89 <sup>b)</sup>	88 <sup>b)</sup>	<b>173</b>

a) Keine  $^1\text{H}$  NMR-Messung bei dieser Temperatur publiziert<sup>[93]</sup>.

b) Durch Koaleszenz verbreiterte Signale.

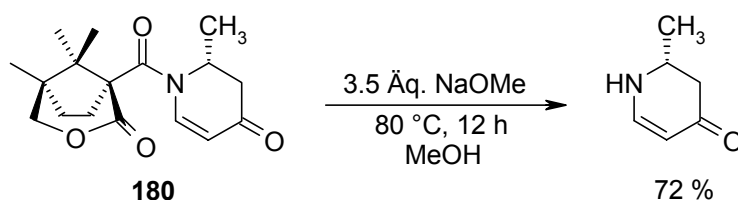
c) Auf Grund von Koaleszenz nicht auswertbares  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum.

#### 4.2.1.2 Synthese von *N*-ungeschützten, 2-substituierten Dihydropyridonen

Für die Abspaltung des Amidrests vom *N*-Pivaloyldihydropyridon **174** (Tabelle 15) wurden zunächst dieselben Reaktionsbedingungen gewählt, die Maurus<sup>[49]</sup> zur Abspaltung des sterisch anspruchsvolleren Amidrests von **180** verwendet hatte (Schema 47). Die Methanolyse von **174** lief jedoch erheblich leichter ab (72 % Ausbeute, Nr. 1, Tabelle 15). Bereits nach drei Stunden bei 80 °C war das Edukt **174** vollständig umgesetzt, wie eine Überprüfung des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie ergab. Für das Dihydropyridon **180** waren hierfür 12 Stunden bei 80 °C erforderlich<sup>[49]</sup>.

Auch bei Raumtemperatur war die Umsetzung von **174** zu **181** schon nach drei Stunden vollständig, die Ausbeute an **181** war aber noch deutlich besser (82 % Ausbeute, Nr. 2, Tabelle 15). Unter diesen Reaktionsbedingungen ließen sich auch die Derivate **175-179** erfolgreich und in ähnlich guten Ausbeuten (83-85 %, Nr. 3-7, Tabelle 15) in die Dihydropyridone **181-183** überführen.

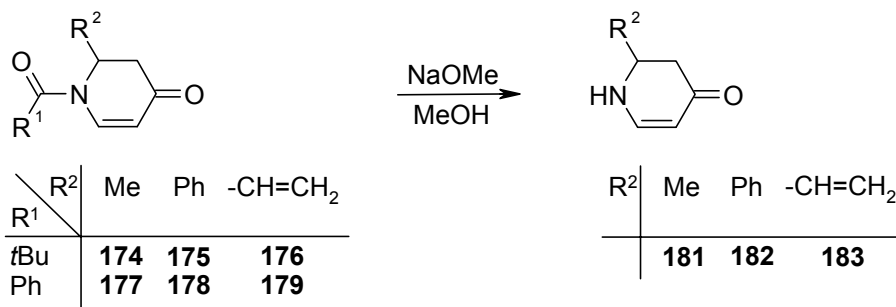
#### Schema 47



Nachdem die Methanolyse der 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **184-189** auch mit katalytischen Mengen an Natriummethanolat bei 0 °C gelang (s. Kapitel 4.2.2.3, Seite 98), wurden diese Reaktionsbedingungen auch zur Abspaltung des Benzoylrests von den Dihydropyridonen **177-179** angewendet (Nr. 8-10, Tabelle 15). Dabei wurde beobachtet, dass die Umsetzungen von **177-179** schon nach 30 Minuten vollständig war. Die so erhaltenen Ausbeuten an **181-183** waren sogar annähernd quantitativ (91-95 %, Nr. 8-10, Tabelle 15).

Damit standen die Dihydropyridonderivate **181-183** als Vorstufen für  $\beta$ -substituierte  $\beta$ -Aminosäuren zur Verfügung. Ihre Umsetzung zu  $\beta$ -Aminosäurederivaten wird in Kapitel 4.3.2 ab Seite 122 geschildert.

**Tabelle 15** : Abspaltung des Carbonylrests von den *N*-Acyldihydropyridonen **174-179**:



Nr.	Edukt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Temp.	Äquiv. NaOMe	t [h]	Ausbeute [%]	Produkt
1	<b>174</b>	<i>t</i> Bu	Me	80 °C	3.5	3	72	<b>181</b>
2	<b>174</b>	<i>t</i> Bu	Me	RT	3.5	3	82	<b>181</b>
3	<b>175</b>	<i>t</i> Bu	Ph	RT	3.5	2.5	85	<b>182</b>
4	<b>176</b>	<i>t</i> Bu	-CH=CH <sub>2</sub>	RT	3.5	2.5	83	<b>183</b>
5	<b>177</b>	Ph	Me	RT	3.5	2	86	<b>181</b>
6	<b>178</b>	Ph	Ph	RT	3.5	3	84	<b>182</b>
7	<b>179</b>	Ph	-CH=CH <sub>2</sub>	RT	3.5	3	84	<b>183</b>
8	<b>177</b>	Ph	Me	0 °C	0.5	0.5	91	<b>181</b>
9	<b>178</b>	Ph	Ph	0 °C	0.5	0.5	95	<b>182</b>
10	<b>179</b>	Ph	-CH=CH <sub>2</sub>	0 °C	0.5	0.5	92	<b>183</b>

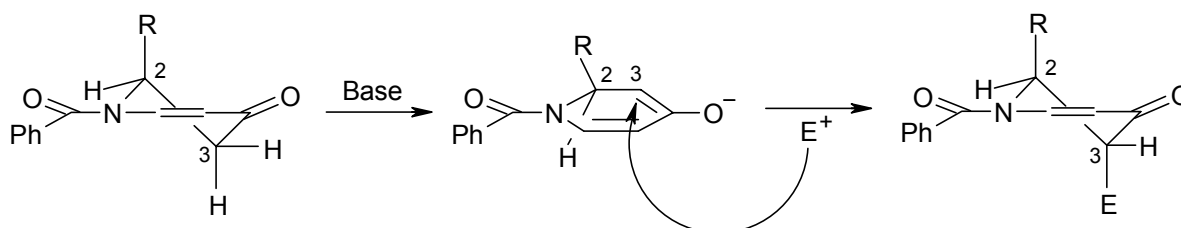
## 4.2.2 Diastereoselektive Synthese von 2,3-disubstituierten Dihydropyridonen

### 4.2.2.1 Synthese von *trans*-2,3-disubstituierten *N*-Benzoyldihydropyridonen

Dank ihrer Ketofunktion können Dihydropyridone in vielfältiger Weise in der 3-Position funktionalisiert werden (Schema 48): Z.B. können Alkyl-<sup>[68a]</sup> oder Hydroxyalkylreste<sup>[68b]</sup>, Halogene<sup>[69a,b]</sup> oder Acetylreste<sup>[69c,d]</sup> eingeführt werden. Dies ist ideal, wenn breite Strukturvariationen beabsichtigt sind, wie dies im Rahmen dieser Arbeit für die Darstellung von  $\beta$ -Aminosäuren aus Dihydropyridonen der Fall war.

2-Substituierte Dihydropyridone bieten ferner den Vorteil, dass die Funktionalisierung ihrer Enolate unter dem Einfluss des 2-Substituenten in der Regel stereoselektiv verläuft<sup>[69,68]</sup> (Schema 48). Durch die Allylspannung zwischen dem *N*-Acylsubstituent und dem C-2-Substituent wird der C-2-Substituent in die axiale Position gedrängt. Bei der Alkylierung des Enolats in 3-Position lenkt das den eintretenden Substituenten durch sterische Hinderung auf die gegenüberliegende Seite, wo er wegen stereoelektronischer Effekte in axialer Orientierung eintritt<sup>[68]</sup>.

**Schema 48**



*Comins et al.*<sup>[68a]</sup> haben Enolate von in 2-Position substituierten Dihydropyridonen mit Methyljodid alkyliert und dabei ausschließlich *trans*-2,3-disubstituierte Dihydropyridone erhalten. Ihre Untersuchungen beschränkten sich aber auf die Einführung von Methylresten mit Methyljodid als Alkylans. Es galt nun zu überprüfen, ob diese Ergebnisse auch auf andere Alkylhalogenide übertragbar sind.



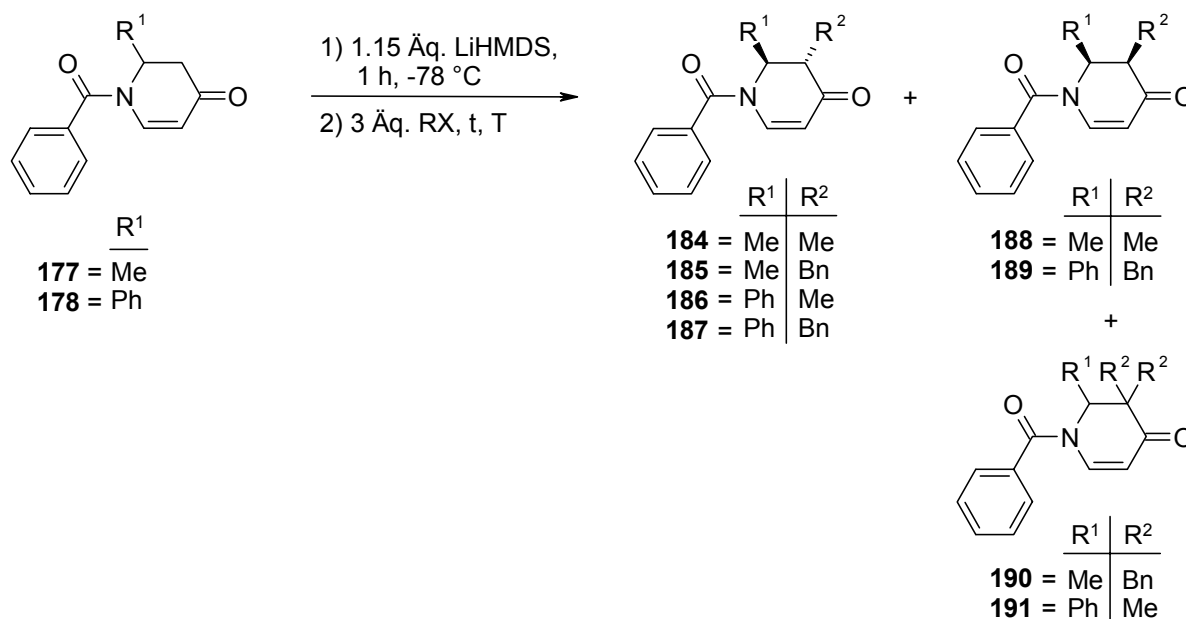
Bei eigenen Versuchen wurden die Dihydropyridone **177** bzw. **178** in Analogie zur *Comins'schen* Vorschrift<sup>[68a]</sup> mit LiHMDS bei -78 °C deprotoniert und mit Methyljodid unter Erwärmen auf Raumtemperatur umgesetzt (Tabelle 16). Die Methyl-derivate **184** bzw. **186** entstanden dabei in sehr guten Ausbeuten (91 % Ausbeute für **184**, Nr. 1; 90 % Ausbeute für **186**, Nr. 4, Tabelle 16) und hoch diastereoselektiv (*ds* je >99:1, Nr. 1, 4, Tabelle 16): In den <sup>1</sup>H NMR-Spektren war jeweils ausschließlich das entsprechende *trans*-Diastereomer nachzuweisen. Bei der Methylierung von **178** wurde zusätzlich noch das Dimethylderivat **191** erhalten, das aber nur in Spuren entstanden war (0.7 %, Nr. 4, Tabelle 16).

Probleme traten unter diesen Reaktionsbedingungen allerdings bei der Alkylierung von **177** bzw. **178** mit Benzylbromid auf: Mit **177** wurde in erheblichem Umfang das Mehrfachalkylierungsprodukt **190** erhalten (10 % Ausbeute, Nr. 2, Tabelle 16) und mit **178** ein Diastereomergemisch bestehend aus **187** und **189** (94:6 *ds*, Nr. 5, Tabelle 16). Um diese Reaktionen zu optimieren, erschien es sinnvoll, die Alkylierungstemperatur zu verringern. Denn tiefere Temperaturen sollten die Bildung des unter kinetischer Kontrolle entstehenden *trans*-2,3-dialkylierten Produkts **187** begünstigen.

Zuerst musste aber untersucht werden, ob die Deprotonierung der Dihydropyridone **177** bzw. **178** bei -78 °C überhaupt erfolgt. Dazu wurde das Dihydropyridon **178** für eine Stunde bei -78 °C mit LiHMDS behandelt und die Reaktion danach durch Zugabe von deuteriertem Wasser abgebrochen (Schema 49). Der Deuterierungsgrad lag bei 98 Prozent, was dafür spricht, dass die Deprotonierung bei -78 °C vollständig verlief. Denn wie in der Literatur berichtet wird, wird bei der Deuterierung von Enolaten häufig nur unvollständig Deuterium eingebaut<sup>[102]</sup>. Erstaunlich ist die hohe Diastereoselektivität der Deuterierungsreaktion: In den <sup>1</sup>H NMR-Spektren ließ sich nur das *trans*-Diastereomer **192** nachweisen.

Für das Methyl-substituierte Dihydropyridon **177** kann unter diesen Reaktionsbedingungen ebenso von einer vollständigen Deprotonierung ausgegangen werden, da es sich leichter deprotonieren lassen sollte als das mit dem sterisch anspruchsvolleren Phenylrest substituierte **178**.

**Tabelle 16** : Alkylierungen der Enolate der *N*-Benzoyldihydropyridone **177** und **178**:



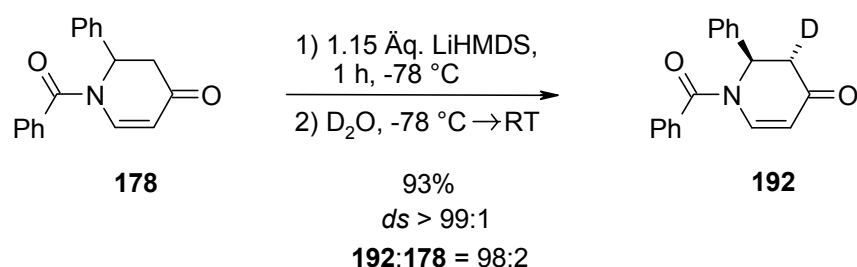
Nr.	R <sup>1</sup>	RX	Lsm.	T	t [h]	<i>trans:cis</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute [%]	Prod.
1	Me	Mel	THF	-78 °C → RT	2	>99:1 <sup>b)</sup>	91	<b>184</b>
2	Me	BnBr	THF	-78 °C → RT	1.25	>99:1 <sup>b)</sup>	81	<b>185</b>
							10	<b>190</b>
3	Me	BnI	THF	-78 °C	29	>99:1 <sup>b)</sup>	96	<b>185</b>
4	Ph	Mel	THF	-78 °C → RT	3	>99:1 <sup>b)</sup>	90	<b>186</b>
							0.7	<b>191</b>
5	Ph	BnBr	THF	-78 °C → RT	2	94:6	91 <sup>c)</sup>	<b>187+189</b>
6	Ph	BnBr	THF	-78 °C	24	-	-	-
7	Ph	BnBr	DME	-60 °C	75	>99:1 <sup>b)</sup>	44	<b>187</b>
							48	<b>178</b>
8	Ph	BnI	THF	-78 °C	24	>99:1 <sup>b)</sup>	90	<b>187</b>

a) Das Diastereomenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

b) Nur das *trans*-Diastereomer in NMR-Spektren nachweisbar.

c) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **187** und **189**.

## Schema 49



Das Enolat von **178** ließ sich bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  allerdings nicht mit Benzylbromid umsetzen (Nr. 6, Tabelle 16). Bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  mit DME als Lösungsmittel fand dagegen eine Umsetzung statt (Nr. 7, Tabelle 16), wenn auch sehr langsam: Nach 75 Stunden Reaktionszeit wurde mehr Edukt **178** (48 % Ausbeute) als Produkt **187** (44 % Ausbeute) isoliert, aber das Alkylierungsprodukt **187** war diastereomerenrein. Um bei tiefer Temperatur eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen, wurde ein reaktiveres Alkylans, Benzyljodid, eingesetzt (Nr. 8, Tabelle 16). Damit wurde nach 24 Stunden Reaktionszeit das *trans*-Dihydropyridon **187** in sehr guter Ausbeute erhalten (90 %, Nr. 8, Tabelle 16), während das *cis*-Dihydropyridon **189** erfreulicherweise nicht nachweisbar war ( $\text{ds} > 99:1$  ( $^1\text{H}$  NMR)).

Die für **178** optimierten Benzylierungsbedingungen erwiesen sich auch zur Benzylierung des Dihydropyridons **177** als bestens geeignet (Nr. 3, Tabelle 16): Die Umsetzung von **177** zu **185** verlief annähernd quantitativ (96 % Ausbeute, Nr. 3, Tabelle 16) und vollständig diastereoselektiv ( $\text{ds} > 99:1$  ( $^1\text{H}$  NMR)). Eine Mehrfachalkylierung trat nicht auf.

Die Aufklärung der relativen Konfiguration der 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **184-189** und **192** wird in Kapitel 4.2.2.4 ab Seite 103 beschrieben.

Zusammenfassend kann aus diesen Versuchen für die Enolatchemie von Dihydropyridonen gefolgert werden: Die Überführung der Dihydropyridone **177** bzw. **178** mit LiHMDS in ihre Enolate erfolgt schon bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Schema 49). Eine Deprotonierung von *trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridonen tritt bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit LiHMDS unter den gewählten Bedingungen nicht auf; andernfalls hätte bei dem in Tabelle 16 unter Nr. 8 beschriebenen Versuch auch ein Diastereomergemisch erhalten werden müssen wie bei dem Versuch, der unter Nr. 5 der Tabelle 16

beschrieben ist. Nebenreaktionen wie Mehrfachalkylierungen bzw. Epimerisierung sind also vermeidbar, wenn das Reaktionsgemisch bis zur Aufarbeitung bei -78 °C belassen und nicht auf Raumtemperatur erwärmt wird (Nr. 3, 8, Tabelle 16). Diese Nebenreaktionen treten bei Verwendung von Alkylantien wie Methyljodid jedoch nicht bzw. nur in äußerst geringem Umfang auf, vermutlich deswegen, weil die überschüssige Base bei Temperaturerhöhung mit diesem rasch abreagiert (Nr. 1, 4, Tabelle 16).

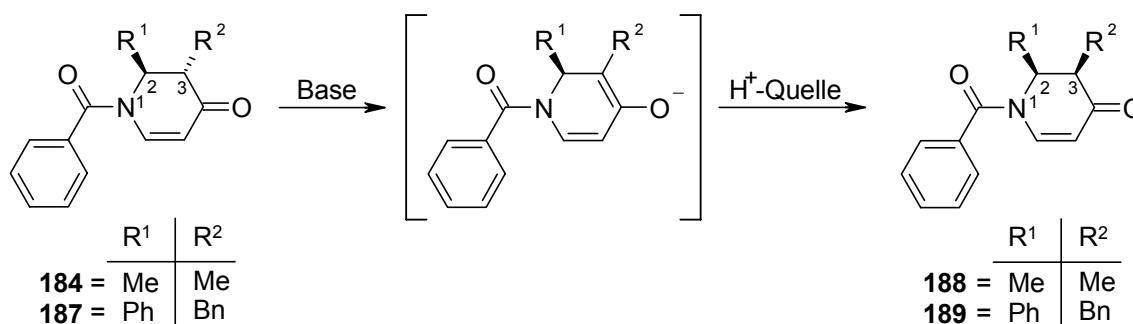
Die Entstehung der zweifach alkylierten Produkte **190** und **191** ist dennoch interessant, weil sie eine Perspektive zur gezielten Synthese von noch höher substituierten Dihydropyridonen eröffnet: In Nr. 2 führte ein Überschuss von nur 0.15 Äquivalenten an Base zu einer Ausbeute von 10 Prozent am 3,3-disubstituierten Dihydropyridon **190**. Damit sollten 3,3-disubstituierte Dihydropyridone unter optimierten Bedingungen auch in sehr guten Ausbeuten zugänglich sein und dies möglicherweise in sehr guten Diastereoselektivitäten, sofern für die Erst- und Zweitalkylierung der Enolate unterschiedliche Alkylierungsmittel eingesetzt werden.

#### 4.2.2.2 Synthese von *cis*-2,3-disubstituierten *N*-Benzoyldihydropyridonen

Durch Überführung eines Ketons in sein Enolat und nachfolgende diastereoselektive Protonierung des Enolats mit einer geeigneten Protonenquelle kann ein Stereozentrum gezielt invertiert werden<sup>[96,97,98]</sup> (Schema 50). Auf diese Weise sollten die *trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridone **184** bzw. **187** durch diastereoselektive Epimerisierung in die entsprechenden *cis*-Derivate **188** bzw. **189** überführt werden. Diastereoselektive Epimerisierungen von *trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridonen sind in der Literatur noch nicht beschrieben.

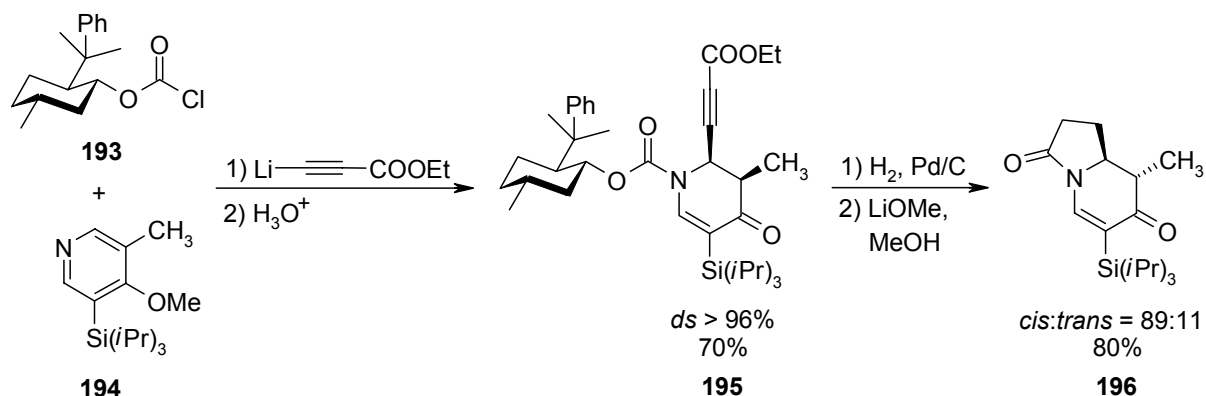
Um möglichst allgemeine Erkenntnisse und Methoden zur Epimerisierung von Dihydropyridonen zu erhalten, wurden die Dihydropyridone **184** und **187** für die Durchführung erster Versuche ausgewählt. Diese beiden Dihydropyridone **184** und **187** repräsentieren Extremfälle bezüglich des sterischen Anspruchs der Substituenten in 2- und 3-Position: **184** trägt zwei sehr kleine, **187** dagegen zwei sehr große Reste. Wenn es gelingt, diese beiden Dihydropyridone nach derselben Methode zu epimerisieren, sollte diese auch breit anwendbar sein.

## Schema 50



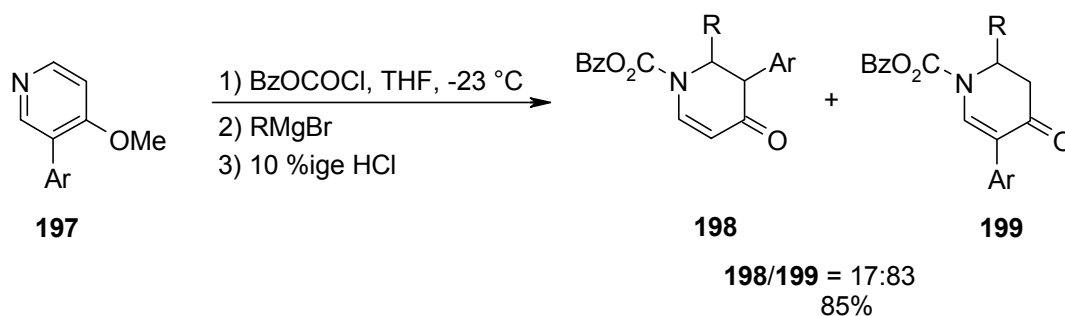
*Cis*-2,3-disubstituierte *N*-Acyldihydropyridone wurden bereits von *Comins et al.* synthetisiert<sup>[94,95]</sup> (Schema 51). Sie setzten das 4-Methoxy-5-methyl-3-triisopropylsilylpyridin (**194**) mit dem Chlorameisensäure-8-phenylmenthylester (**193**) als chiraalem Auxiliar zum entsprechenden *N*-Acyldihydropyridiniumion um, das sie mit einem Lithiumorganyl abfingen<sup>[94]</sup>. Bei der sauren Aufarbeitung entstand das *cis*-2,3-disubstituierte Dihydropyridon **195** mit einer Diastereoselektivität von größer 96 %. Weitere Angaben zu den Diastereomerenverhältnissen wurden nicht gemacht - rein theoretisch könnten immerhin vier Diastereomere entstehen. Bei der Abspaltung des chiralen Auxiliars mit Lithiumhydroxid trat allerdings noch Epimerisierung an C-5 auf (s. Schema 51, **196**).

## Schema 51



Der Silylsubstituent des Pyridins **194** ist für die Regioselektivität der Addition des Lithiumorganyls an das *N*-Acylpyridiniumion aus **193** und **194** essenziell. Ohne ihn addieren sich Nukleophile bevorzugt an die sterisch weniger gehinderte Seite des *N*-Acylpyridiniumions, wie das Beispiel in Schema 52 zeigt<sup>[95]</sup>. 2,3-Disubstituierte Dihydropyridone sind auf diese Weise nur sehr schlecht zugänglich.

**Schema 52**



#### 4.2.2.2.1 Theorie zur diastereoselektiven Protonierung von Enolaten

Zur reagenskontrollierten diastereoselektiven Protonierung von Enolaten gibt es noch kein allgemein anwendbares Verfahren<sup>[96]</sup>. Die Ergebnisse lassen sich im allgemeinen nicht einmal auf ähnliche Substrate übertragen, so dass für ein neues Substrat auch eine neue Epimerisierungsmethode erprobt werden muss. Ein Hauptproblem zur rationalen Optimierung stellen die noch mangelhaften mechanistischen Kenntnisse der Protonenübertragung von einer Protonenquelle auf ein Enolat dar. Zum besseren Verständnis dieser Reaktion werden die thermodynamischen und kinetischen Parameter der Deprotonierung von Ketonen bzw. der Protonierung von Enolaten nachfolgend etwas näher betrachtet.

#### Thermodynamische Acidität des Protonendonors:

Voraussetzung für hochdiastereoselektive Protonierungsreaktionen ist eine vollständige Protonierung des Enolats durch die Protonenquelle. Dafür muss die Protonenquelle deutlich acider sein als das Protonierungsprodukt. Der  $pK_S$ -Wert der Protonenquelle sollte um mindestens 3 Einheiten niedriger liegen als der des Ketons im jeweiligen Medium, in dem die Epimerisierungsreaktion durchgeführt wird<sup>[104b]</sup>. Dabei muss beachtet werden, dass die  $pK_S$ -Werte stark vom Lösungsmittel

abhängen: In DMSO beträgt beispielsweise der  $pK_S$ -Wert von Methanol 29.0<sup>[104b]</sup> und der von Phenol 18.0, in Wasser hingegen 15.5 (Methanol) bzw. 10 (Phenol)<sup>[97]</sup>. In Tetrahydrofuran, dem üblicherweise für Epimerisierungsreaktionen verwendeten Lösungsmittel, liegen wieder andere Relationen vor, so dass hierfür geeignete Protonenquellen empirisch ermittelt werden müssen. Zusätzlich werden die  $pK_S$ -Werte von Ionen-Aggregaten beeinflusst<sup>[98]</sup>: Findet der Protonentransfer in einem Komplex zwischen Protonenquelle und Substrat statt, kann die thermodynamische Acidität der Protonenquelle stark von ihrer Acidität im unkomplexierten Zustand abweichen.

### Kinetik des Protonentransfers:

Die Geschwindigkeit der Protonierung des Enolats durch die Protonenquelle muss wesentlich höher sein als die des Protonenaustauschs zwischen dem Enolat und seinem Protonierungsprodukt, also dem Keton. Ansonsten könnte durch Keto-Enol-Tautomerie Epimerisierung hin zur thermodynamischen Gleichgewichtslage auftreten<sup>[96]</sup>. Dies kann vermieden werden, wenn die Protonenquelle zu jedem Zeitpunkt der Protonierungsreaktion im Überschuss vorliegt. Dies ist nur dann zu gewährleisten, wenn der Protonentransfer von der Protonenquelle auf das Enolat langsamer ist als die Diffusionskontrolle. Die Protonenübertragung zwischen elektronegativen Atomen ist normalerweise diffusionskontrolliert ( $10^{10}$ - $10^{11} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[99]</sup>. Die Protonierungsrate von Carbanionen mit starken Säuren beträgt ca.  $10^7 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ; die Protonierungsrate von Enolaten mit schwachen Säuren ist nicht bekannt, sollte aber noch geringer sein.

Die Protonierung von Anionen mit starken Säuren erfolgt durch solvatisierte Protonen. Die Protonenquelle hat folglich hierbei keinen Einfluss mehr auf den stereochemischen Verlauf des Protonentransfers. Die Protonenübertragung kann in diesem Fall nur auf Grund von Substratkontrolle diastereoselektiv verlaufen. Erfahrungen aus diastereoselektiven Alkylierungen von Enolaten können nicht auf diastereoselektive Protonierungen derselben Substrate übertragen werden, da diese beiden Reaktionen auf ganz unterschiedlichen Zeitskalen ablaufen: Alkylierungen sind viel langsamer. Die Alkylierung kann also durchaus am jeweils reaktivsten Partner (monomeres Ionenpaar?) äquilibrierender Aggregate erfolgen, während die Protonierung auf Grund der hohen Reaktionsgeschwindigkeit eher eine „Momentaufnahme“ verschiedener vorhandener Aggregate ergibt<sup>[104]</sup>.

Wird ein Enolat dagegen mit einer schwachen Säure protoniert, ist der Mechanismus der Protonenübertragung komplexer: Zur Protonierung muss sich erst ein Komplex zwischen dem Enolat und der aciden Verbindung ausbilden, in welchem dann das Proton zwischen den Reaktanden ausgetauscht wird<sup>[98]</sup>. Das Protonierungsreagens ist also am Protonenübertragungsschritt beteiligt und hat Einfluss auf die Diastereoselektivität der Protonierungsreaktion. Wird die Diastereoselektivität durch das Protonierungsreagens bewirkt, spricht man von Reagenskontrolle<sup>[98]</sup>. Zur Bildung des Komplexes zwischen Enolat und Protonenquelle müssen erst die Metall-Enolataggregate aufgelöst werden<sup>[100]</sup>. Denn Enolate liegen in Lösung wie im Feststoff als Hexamere, Tetramere oder Dimere vor<sup>[101]</sup>. In diese Aggregate können zudem Amine (z.B. Diisopropylamin), Amide (z.B. LDA) oder Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran eingebaut sein.

### **Regioselektivität der Protonierung von Enolaten:**

Ein Regioselektivitätsproblem tritt bei der Protonierungsreaktion durch den ambidenten Charakter von Enolaten auf: Für eine diastereoselektive Protonierung ist die Anlagerung des Protons am Kohlenstoff des Enolats erwünscht, die am Sauerstoff muss vermieden werden<sup>[96]</sup>. Denn die Stereochemie der Tautomerisierungsreaktion vom Enol zum Keton kann nicht mehr nennenswert durch das Protonierungsagens gesteuert werden. Außerdem kann das Enol als zusätzliches, unerwünschtes Protonierungsagens auftreten. O-Protonierung tritt vor allem bei Protonierung mit starken Säuren auf; mit schwächeren Säuren kann die Protonierung kinetisch bevorzugt am Enolatkohlenstoff erfolgen, womit das Carbonylderivat direkt gebildet wird<sup>[102,103]</sup> (Schema 53).

### **Selektivität der Enolatbildung:**

Zu diesen Protonierungsproblemen treten noch die Probleme der Enolatbildung hinzu: Bei acyclischen bzw. bei makrozyclischen Ketonen können bei der Deprotonierung *E*- bzw. *Z*-konfigurierte Enolate entstehen. Dieses Problem ist in Dihydropyridonen **184** bzw. **187** durch den 6-Ring ausgeschlossen. Bei unsymmetrischen Ketonen mit zwei aciden Kohlenstoffen in  $\alpha$ -Position zur Ketogruppe besteht zudem ein Regioselektivitätsproblem. Desgleichen wurde bei den Dihydropyridonen **184** bzw. **187** nicht befürchtet, da die aliphatische Methingruppe aus stereoelektronischen Gründen thermodynamisch deutlich acider sein muss als

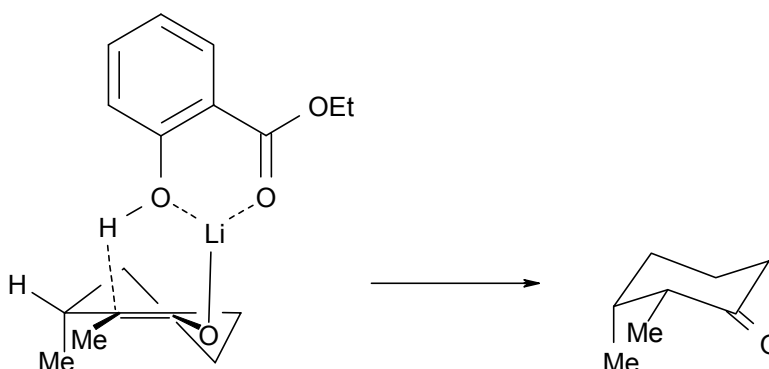


die olefinische Methingruppe in  $\alpha$ -Position zur Ketogruppe. Wegen dieser chemischen Eigenschaften sollten die Dihydropyridone **184** bzw. **187** günstige Voraussetzungen für diastereoselektive Epimerisierungen bieten.

### Protonierungsmethoden:

*Krause et al.*<sup>[96,98]</sup> untersuchten systematisch Phenole als Protonenquelle zur reagenskontrollierten, diastereoselektiven Protonierung von Enolaten. Sie setzten Donor- wie Akzeptor-substituierte Phenole ein und variierten bei diesen Phenolen zusätzlich noch das Substitutionsmuster (Schema 53). Besonders ausgeprägt waren die Substituenteneffekte bei ortho-substituierten Phenolen, bei denen die strukturellen Voraussetzungen für die Bildung von Chelatkomplexen günstig waren: Z.B. Salicylalkohol, Salicylaldehyd, 2-Hydroxyacetophenon. Das beste Ergebnis erzielten sie mit Salicylsäureethylester. Sie erklärten dies mit einem Chelatkomplex, der sich zwischen dem Phenol und dem Enolat ausbilden und zu einer diastereoselektiven Protonenübertragung führen soll.

### Schema 53



Zur reagenskontrollierten Protonierung werden Des Weiteren eine Reihe von OH-, NH- oder CH-aciden Verbindungen verwendet, z.B.  $\beta$ -Aminoalkohole, Triphenylcarbinol, 2,4,6-Trimethylphenol, Malonsäuredimethylester oder Acetamid<sup>[104,102]</sup>.

Bei Verwendung von weniger aciden Protonenquellen, wie z.B. Alkoholen, müssen bei wässriger Aufarbeitung die im Reaktionsgemisch befindlichen basischen Metallsalze, z.B. Metallalkoholate, abgefangen werden. Dies kann durch Zugabe von Essigsäure bei tiefer Temperatur geschehen. Ansonsten könnte das Produkt bei der Aufarbeitung durch die basischen Metallsalze eine nachträgliche Epimerisierung erleiden<sup>[96]</sup>.

#### 4.2.2.2 Epimerisierung des *trans*-2,3-Dimethyldihydropyridons **184**

Auf Grund von Substratkontrolle ergeben Epimerisierungen von Ketonen mit einem großen Substituenten in  $\beta$ -Position zum Keton bei der Protonierung ihrer Enolate unabhängig vom Protonierungsreagens meist sehr gute Diastereoselektivitäten<sup>[105]</sup>. Befindet sich dagegen ein kleiner Substituent in der  $\beta$ -Position zum Keton, so wird Reagenskontrolle für gute Diastereoselektivitäten bei der Protonierung wichtig. Deswegen wurde zuerst die Epimerisierung des 2,3-Dimethyldihydropyridons **184** optimiert (Tabelle 17), bevor Versuche mit dem 3-Benzyl-2-phenyldihydropyridon **187** unternommen wurden. Die für das Enolat von **184** optimale Protonierungsmethode sollte auf jeden Fall auch für das Enolat von **187** geeignet sein, da die Protonierung dort wegen des Phenylrests in  $\beta$ -Position unter Substratkontrolle verlaufen sollte.

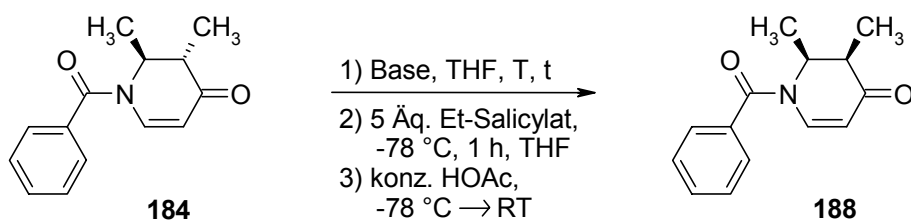
Versuche zur Epimerisierung von **184** zu **188** wurden analog zu einer Epimerisierungsprozedur von *Krause et al.* durchgeführt<sup>[96]</sup> (Tabelle 17, Nr. 1): Das Keton **184**, gelöst in Tetrahydrofuran, wurde langsam zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von LiHMDS in Tetrahydrofuran gegeben. Nach einer Stunde wurde diese Lösung mit einer Kanüle zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von Ethylsalicylat in Tetrahydrofuran übergepumpt. Nach einer weiteren Stunde wurde Eisessig zugegeben, 15 Minuten gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Allerdings konnte hierbei nur das Edukt **184** in annähernd quantitativer Ausbeute zurückgewonnen werden (92 % Ausbeute, Nr. 1, Tabelle 17). Als plausible Erklärung bietet sich an, dass das Edukt **184** bei diesem Ansatz durch die Base LiHMDS überhaupt nicht deprotoniert wurde, weshalb eine Epimerisierung ausblieb. Deswegen wurden geeignetere Basen zur Deprotonierung von **184** gesucht (Nr. 2-7, Tabelle 17), bei denen die Protonierungsmethode beibehalten wurde.

Bei Verwendung von Kaliumhydrid als Base zur Deprotonierung von **184** konnte das *cis*-Dihydropyridon **188** nach Aufarbeitung im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum schon in erheblichem Umfang nachgewiesen werden (**188/184** = 78:22, Nr. 2, Tabelle 17). Aber auch hier hatte eine unvollständige Deprotonierung von **184** ein besseres Epimerisierungsergebnis verhindert: Ursache dafür war die schlechte Löslichkeit von Kaliumhydrid im Tetrahydrofuran. Um dem zu begegnen, wurde das Reaktionsgemisch von anfänglich -78 °C auf -25 °C erwärmt und die Reaktionszeit

verlängert. Die erfolgte Enolatbildung konnte an einer Gelbfärbung des Ansatzes beobachtet werden. Da aber auch noch ein farbloser Niederschlag unverändert zurückblieb, war diese offensichtlich unvollständig und damit auch die Epimerisierung.

Zur Deprotonierung von **184** mit *tert*-Butyllithium wurde die Base langsam zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von **184** in Tetrahydrofuran gegeben (Nr. 3, Tabelle 17). Nach identischer Protonierungsprozedur wie bei den in Tabelle 17 unter Nr. 1-2 beschriebenen Versuche wurde überhaupt kein *cis*-Dihydropyridon **188** erhalten. Die <sup>1</sup>H NMR-Spektren wiesen auf das Vorliegen des Edukts **184** wie auch auf Produkte durch Addition von *tert*-Butyllithium an das Dihydropyridonsystem hin.

**Tabelle 17:** Ermittlung einer geeigneten Base für die Epimerisierung von **184** zu **188**:



Nr.	Base	Deprotonierung		<i>cis:trans</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>d)</sup> [%]
		t [h]	T [°C]		
1	1.5 Äq. LiHMDS	1	-78	<1:99	92
2	1.0 Äq. KH	2	-78		
		4	-25	22:78	77
3	1.05 Äq. <i>t</i> BuLi	1	-78	<1:99	58 d. Th. <sup>b)</sup>
<b>4</b>	<b>1.5 Äq. LDA</b>	<b>1</b>	<b>-78</b>	<b>92:8</b>	<b>66</b>
5 <sup>c)</sup>	1.5 Äq. LDA	1	-78	92:8	33
6	1.5 Äq. LiNEt <sub>2</sub>	1	-78	96:4	52 d. Th. <sup>b)</sup>
7	1.1 Äq. LTMP	1	-78	2:98	48

a) Das Diastereomenenverhältnis wurde <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch bestimmt.

b) Edukt **184** sowie nicht näher untersuchte Additionsprodukte der Base an **184** bzw. **188**.

c) Nach Deprotonierung mit LDA und 1 h Rühren bei -78 °C wurden 1.0 Äquivalente *n*BuLi zugegeben; nach 15 min Rühren bei -78 °C wurde der Ansatz zur Salicylatlösung in THF gegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei den Ansätzen 1-4 und 6-7.

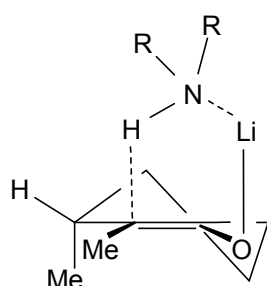
d) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **184** und **188**, falls Diastereomenengemische erhalten wurden.

Bessere Ergebnisse wurden mit Lithiumamidbasen erzielt (Nr. 4-7, Tabelle 17). Mit diesen Basen wurde die Deprotonierung von **184** wie bei dem in Tabelle 17 unter Nr. 1 beschriebenen Versuch durchgeführt: Das Keton **184** wurde zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung der jeweiligen Base in Tetrahydrofuran gegeben. Mit Lithiumdiethylamid als Base wurde bei der nachfolgenden Protonierung des Enolats das *cis*-Dihydropyridon **188** in sehr hoher Diastereoselektivität gebildet (**188/184** = 96:4, Nr. 6, Tabelle 17). Dies bedeutet, dass die Deprotonierung von **184** mit Lithiumdiethylamid wohl annähernd vollständig verlaufen war. Die Ausbeute war jedoch mit 52 % schlecht (Nr. 6, Tabelle 17). <sup>1</sup>H NMR-Spektren gaben Hinweise, dass sich Diethylamin an den Dihydropyridonring addiert hatte. Die Reaktion mit LTMP führte zu keiner nennenswerten Bildung des *cis*-Dihydropyridons **188** (**188/184** = 92:8, Nr. 7, Tabelle 17).

Als geeignetste Base erwies sich LDA (Nr. 4, Tabelle 17): Das *cis*-Dihydropyridon **188** wurde in einer ähnlich hohen Diastereoselektivität erhalten wie mit Lithiumdiethylamid (Nr. 6, Tabelle 17). Die Ausbeute war aber bedeutend besser (66 %, Nr. 4, Tabelle 17). Additionsprodukte von LDA an Dihydropyridone waren in den <sup>1</sup>H NMR-Spektren nicht zu erkennen.

Bei einigen publizierten diastereoselektiven Epimerisierungsversuchen<sup>[101,96,98]</sup> von Ketonen durch Protonierung ihrer Enolate konnten die Diastereoselektivitäten noch gesteigert werden, wenn nach der Deprotonierung mit LDA das dabei entstandene Diisopropylamin mit *n*-Butyllithium deprotoniert wurde. Dies soll die Bildung eines Komplexes aus Lithiumenolat und Diisopropylamin verhindern, welcher den stereochemischen Verlauf der anschließenden Protonierung des Enolats beeinflussen könnte (Abbildung 15). Es gibt Hinweise, wonach koordiniertes Diisopropylamin sein Proton auf das Enolat überträgt, während es seinerseits von der Protonenquelle protoniert wird. Alles in allem kann dies die Diastereoselektivität der Protonierung reduzieren. Bei Anwendung dieser Vorgehensweise auf **184** (Nr. 5, Tabelle 17) blieb die Diastereoselektivität der Protonierung aber unverändert, die Ausbeute wurde aber deutlich schlechter.

Aus diesen Versuchen ist schon ersichtlich, dass die Generierung des Enolats von **184** das eigentliche Problem bei der Epimerisierung von **184** zu **188** darstellt. Denn variiert wurde bei den Versuchen Nr. 1-7 (Tabelle 17) nur die Darstellung des Enolats. Identisch wurde bei allen Versuchen die Protonierungsprozedur durchgeführt. Die Diastereomerenverhältnisse waren aber bei den einzelnen Versuchen stark unterschiedlich. Dies spricht dafür, dass bei den Versuchen mit geringer bzw. ohne Epimerisierung die Deprotonierung unvollständig war.



**Abbildung 15**

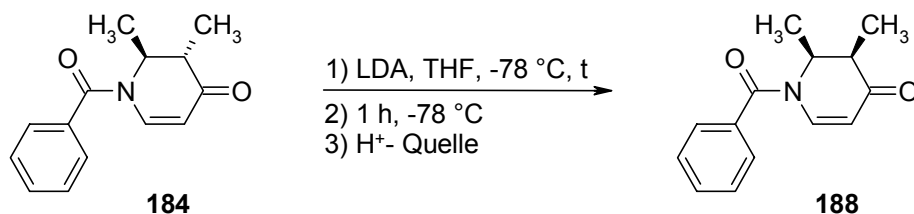
Als ungeeignet erwiesen sich jene Basen, die sich an den Dihydropyridonring addieren können (Nr. 3, 6, Tabelle 17). Sehr starke Basen wie *tert*-BuLi, *n*BuLi oder LTMP führen zu weiteren Nebenreaktionen mit schlechten Ausbeuten als Folge (Nr. 3, 5, 7, Tabelle 17). Die Verwendung von LDA scheint am aussichtsreichsten, zumal damit ein hoher Epimerisierungsgrad und die besten Ausbeuten erzielt werden konnten (66 %, **188/184** = 92:8, Nr. 4, Tabelle 17).

Zur weiteren Optimierung der diastereoselektiven Epimerisierung von **184** zu **188** wurden die einzelnen Parameter zur Darstellung des Enolats von **184** mit LDA variiert (Tabelle 18, Nr. 1-6). Die Protonierungsprozedur wurde (wie in Tabelle 17) mit Ethylsalicylat unverändert beibehalten. Wie aus den Einträgen 1-3 der Tabelle 18 hervorgeht, ist die Diastereoselektivität sehr stark von der Anzahl der verwendeten LDA-Äquivalente abhängig: Mit 1.05 Äquivalenten LDA ist der Epimerisierungsgrad der Umsetzung sehr schlecht (**188/184** = 45:55, Nr. 2, Tabelle 18), mit 1.5 Äquivalenten LDA dagegen sehr gut (**188/184** = 92:8, Nr. 1, Tabelle 18) und mit 2.0 Äquivalenten schließlich noch besser (**188/184** = 98:2, Nr. 3, Tabelle 18). Steigerung der LDA-Äquivalente auf 3.0 bringt jedoch keine weitere Verbesserung (**188/184** = 98:2, Nr. 4, Tabelle 18).

Als weiterer wichtiger Optimierungsparameter erwies sich die Zugabegeschwindigkeit des Ketons **184** zu LDA: Bei Verringerung der Zugabegeschwindigkeit erhöhte sich der Anteil des *cis*-Epimers **188** nach Protonierung mit Salicylat deutlich (Nr. 3, 5, 6, Tabelle 18). Dies ging schließlich so weit, dass bei einer Zutropfgeschwindigkeit von 12 Minuten und mehr (Nr. 5-6, Tabelle 18) das *trans*-Dihydropyridon **184** in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren nicht mehr detektierbar war.

Erfreulicherweise stiegen mit dem Epimerisierungsgrad (**184** zu **188**) zugleich auch die Ausbeuten an (von 66 % auf 82 %, Nr. 1-5, Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Optimierung der Epimerisierung von **184** zu **188** mit LDA als Base:



Nr.	Äquivalente an LDA	Zugabezeitraum <sup>b)</sup> [min]	H <sup>+</sup> -Quelle	<i>cis:trans</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>e)</sup> [%]
1	1.5	3	Salicylat <sup>c)</sup>	92:8	66
2	1.05	3	Salicylat <sup>c)</sup>	45:55	64
3	2.0	3	Salicylat <sup>c)</sup>	98:2	75
4	3.0	3	Salicylat <sup>c)</sup>	98:2	71
5	2.0	12	Salicylat <sup>c)</sup>	>99:1	82
6	2.0	60	Salicylat <sup>c)</sup>	>99:1	78
7	2.0	12	2 N HCl <sup>d)</sup>	99:1	83

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus  $^1\text{H}$  NMR-Spektren bestimmt.

b) Zeitraum, innerhalb dessen das Keton **184** zu auf -78 °C gekühltes LDA in THF gegeben wurde.

c) Das Enolat von **184** wurde auf -78 °C gekühltes Ethylsalicylat in THF kanüliert; nach 1 h bei -78 °C wurde mit konz. HOAc versetzt; nach 15 min ließ man von -78 °C langsam auf Raumtemperatur kommen.

d) Nach Zugabe der Salzsäure ließ man von -78 °C langsam auf Raumtemperatur kommen.

e) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **184** und **188**, falls Diastereomeren-gemische erhalten wurden.

Schließlich wurde nach Deprotonierung unter den oben optimierten Bedingungen (Nr. 5, Tabelle 18) die Protonenquelle Salicylsäureethylester durch 2 N Salzsäure ersetzt (Nr. 7, Tabelle 18). Dabei traten nur kaum nachweisbare Einbußen bei der Diastereoselektivität auf. Das Ergebnis war wieder hervorragend. Der Einsatz von Salzsäure ist aber präparativ sehr attraktiv, da die Abtrennung von Salicylsäureethylester bei der Reinigung entfällt.

Ein Versuch mit zwei Äquivalenten LDA wurde zudem noch mit deuteriertem Wasser gequencht. Der Deuterierungsgrad an der aliphatischen Methingruppe in  $\alpha$ -Position zur Ketogruppe belief sich auf 86 % (Schema 54). An anderen Positionen des Dihydropyridons **184** ließ sich kein Deuterium nachweisen. Damit blieb offen, weshalb zwei Äquivalente LDA für gute Epimerisierungsergebnisse erforderlich sind (vgl. Tabelle 18, Nr. 1-3), an einer Mehrfachdeprotonierung scheint es nicht zu liegen.

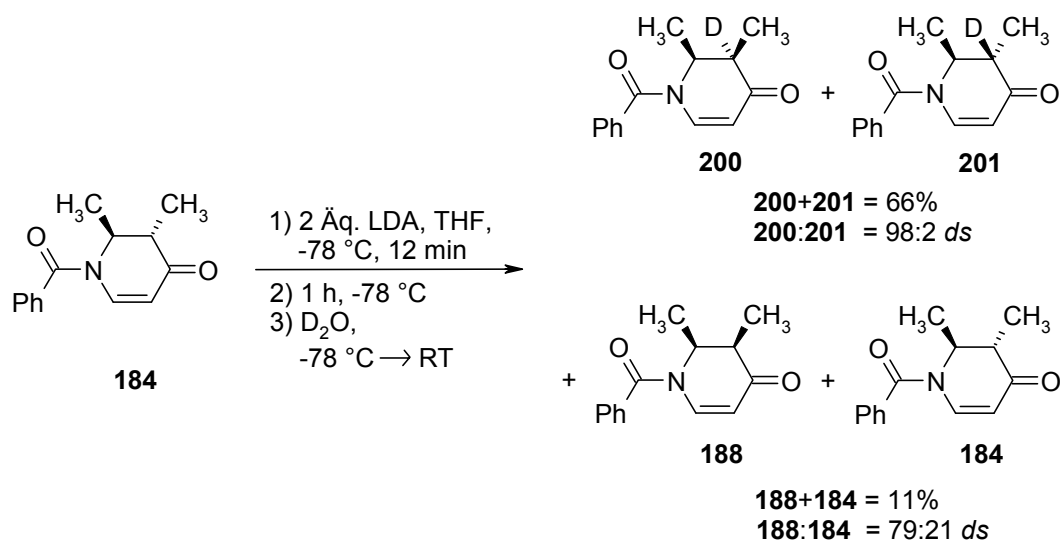
Unvollständige Deuterierungen werden oft bei Deuterierungen von Lithiumenolaten mit Lösungsmitteln wie D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD oder CD<sub>3</sub>OOD beobachtet, wenn das Enolat mit sekundären Lithiumamiden wie LDA dargestellt wurde<sup>[101b]</sup>. Denn in solchen Fällen ist bereits ein sekundäres Amin in der Lösung vorhanden, das beim Quenchen ebenfalls als Protonenquelle auftreten und den Deuterierungsgrad verringern kann (Abbildung 15, Seite 87).

Erstaunlich ist bei dem in Schema 54 gezeigten Versuch mit D<sub>2</sub>O als Protonenquelle die hohe Diastereoselektivität, mit der die deuterierten Dihydropyridone **200** und **201** gebildet werden. Das Diastereomerenverhältnis der deuterierten Dihydropyridone **200** und **201** war vergleichbar dem, das bei der Protonierung des Enolats von **184** mit Salzsäure oder Ethylsalicylat beobachtet wurde (Tabelle 18, Nr. 5, 7). Interessanterweise war aber das Diastereomerenverhältnis der nicht deuterierten Dihydropyridone **184** und **188** dagegen erheblich schlechter (Schema 54).

Der geringere Epimerisierungsgrad der nicht deuterierten Verbindungen **184** und **188** sollte ein Ergebnis des Protonierungsschritts des Enolats von **184** und nicht von nachfolgenden Protonenaustauschreaktionen sein. Wegen der Verwendung von LDA für die Deprotonierung von **184** war vor dem Quenchen mit deuteriertem Wasser

Diisopropylamin (1.0 Äquivalente) in der Lösung vorhanden. Es ist anzunehmen, dass Diisopropylamin an das Enolat von **184** koordiniert ist (s. Abbildung 15, Seite 87)<sup>[96,98,101]</sup> und so auch Einfluss auf die Protonierung des Enolats von **184** bei der Zugabe des deuterierten Wassers nimmt. So könnte es sein Proton auf das Enolat von **184** übertragen, während es gleichzeitig von deuteriertem Wasser ein Deuterium empfängt. Dies könnte den Einbau von Wasserstoff in das Enolat von **184** erklären. Mehr noch, damit ließen sich auch die unterschiedlichen Diastereomerenverhältnisse bei den deuterierten Produkten **200** und **201** (*cis/trans* = 98:2 *ds*, Schema 54) und den nicht deuterierten Verbindungen **188** und **184** verstehen (*cis/trans* = 79:21 *ds*, Schema 54). Man muss dann nur annehmen, dass beim Quenchen mit deuteriertem Wasser ein Teil des Lithiumenolats durch ein Proton von koordiniertem Diisopropylamin abgefangen wurde - mit schlechter Diastereoselektivität. Und ein anderer Teil durch deuteriertes Wasser mit hoher Diastereoselektivität deuteriert wurde.

#### Schema 54



Dagegen führte die Protonierung des Enolats von **184** mit Ethylsalicylat oder Salzsäure (Tabelle 18, Nr. 5-7, auf Seite 85) hochdiastereoselektiv zum *cis*-konfigurierten Dihydropyridon **188**. Konkurrierende Protonierung durch Diisopropylamin findet mit diesen Protonierungsreagenzien damit nicht statt.



Eine weitere Alternative zur Erklärung dieser Befunde wäre, dass unter den Reaktionsbedingungen von Schema 54 eine basenkatalysierte Epimerisierung der Dihydropyridone **184** bzw. **188** nach einem erfolgreichen Quenchprozess stattfand. Dies kann aber ausgeschlossen werden. Nach dem Quenchen des Enolats von **184** mit deuteriertem Wasser sind zwar zwei Äquivalente Lithiumhydroxid bzw. Lithiumdeuteriumoxid in der Reaktionsmischung vorhanden. Auf Grund des Isotopeneffektes sollten die in 3-Position Protonen tragenden Dihydropyridone **184** bzw. **188** kinetisch acider sein als ihre deuterierten Analoga **200** bzw. **201**. Durch den hohen Überschuss an Deuteriumoxid gegenüber Wasser sollten folglich bei einer thermodynamischen Epimerisierung die deuterierten Dihydropyridone **200** bzw. **201** gebildet werden. Damit würde aber das Diastereomerenverhältnis der deuterierten Dihydropyridone **200** und **201** unter einer solchen Äquilibration leiden, d.h. von einer kinetischen Produktverteilung hin zu einer mehr thermodynamischen Produktverteilung verschoben werden. Dies war aber nicht der Fall, denn gerade das deuterierte *cis*-Dihydropyridon **200** war (im Vergleich zu den nicht deuterierten Verbindungen **188** und **184**) hochdiastereoselektiv gebildet worden. Damit kann offensichtlich keine basenkatalysierte Epimerisierung vorliegen.

Der Beweis der relativen Konfiguration des *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **188** wird in Kapitel 4.2.2.4 ab Seite 103 vorgenommen. Eine detailliertere Diskussion der Deprotonierungsreaktion von **184** erfolgt am Ende des folgenden Kapitels (4.2.2.2.3) ab Seite 95.

Aus den Versuchen zur diastereoselektiven Protonierung des Enolats des *trans*-Dihydropyridons **184** folgt, dass gute Diastereoselektivitäten schon alleine durch Substratkontrolle erreicht werden. Denn bei den Protonierungsversuchen mit Salzsäure (Tabelle 18, Nr. 7, Seite 88) ist eine Reagenskontrolle ausgeschlossen. Auch sollte noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die mit Salzsäure und deuteriertem Wasser erreichten Diastereoselektivitäten mit dem mit Salicylsäureethylester erzielten Ergebnis - für das Reagenskontrolle anzunehmen ist - vergleichbar waren. Dies ist insofern bemerkenswert als in Review-Artikeln<sup>[96,98]</sup> beschrieben wird, dass für Substrate mit kleinen Substituenten in  $\beta$ -Position zum Keton - wie im vorliegenden Fall - Reagenskontrolle für eine diastereoselektive Protonierung wichtig ist.

Vor diesem Hintergrund erschienen die nun im Folgenden beschriebenen Versuche zur Epimerisierung des *trans*-3-Benzyl-2-phenyldihydropyridons **187** sehr aussichtsreich, da bei Ketonen wie **187** mit einem großen Substituenten in der  $\beta$ -Position zum Keton bei der diastereoselektiven Protonierung des Enolats auf jeden Fall Substratkontrolle vorherrschen und so sehr gute Diastereoselektivitäten erzielbar sein sollten<sup>[105]</sup>.

#### 4.2.2.2.3 Epimerisierung des *trans*-3-Benzyl-2-phenyldihydropyridons **187**

Zur diastereoselektiven Epimerisierung des *trans*-Dihydropyridons **187** in das *cis*-Dihydropyridon **189** wurden zunächst die zur Epimerisierung von **184** optimierten Reaktionsbedingungen angewendet (Tabelle 19, Nr. 1, vgl. Tabelle 18, Nr. 5). Allerdings wurde auf diese Weise ein schwer zu reinigendes Produktgemisch erhalten, in welchem zwar kein Edukt **187** aber auch nur wenig **189** enthalten war; dafür entstanden viele weitere nicht identifizierte Produkte.

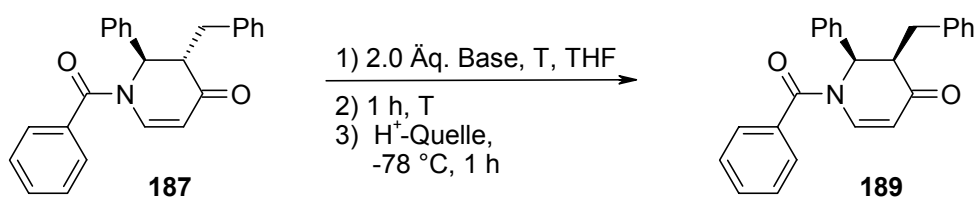
Zur Optimierung der Epimerisierung von **184**, hatte sich eine Verringerung der Zugabegeschwindigkeit des Ketons **184** zur Base als günstig erwiesen (vgl. Tabelle 18, Nr. 4-6, Seite 88). Deswegen wurde auch bei Epimerisierungsversuchen mit **187** die Zugabegeschwindigkeit wieder verringert (Tabelle 19): Aber Zugabezeiten von einer Stunde (Nr. 2, Tabelle 19) bzw. drei Stunden (Nr. 3, Tabelle 19) ergaben ähnlich unbefriedigende Ergebnisse wie eine Zugabezeit von 10 Minuten (Nr. 1, Tabelle 19).

Da der  $pK_S$ -Wert von LDA zur Darstellung des Enolats des Dihydropyridons **187** ausreichend groß sein sollte, kann hier kein thermodynamisches Deprotonierungsproblem vorliegen, vielmehr muss die Protonierung kinetisch gehindert sein. Deshalb wurde die Reaktionstemperatur für die Deprotonierung deutlich erhöht. Bei Deprotonierung mit LiHMDS bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und gleicher Protonierungsprozedur wie in Nr.1-3 wurde so das *trans*-Dihydropyridon **187** schon teilweise in sein *cis*-Diastereomer **189** überführt ( $\mathbf{189/187} = 43:57$ , 86 % Ausbeute, Nr. 6, Tabelle 19). Die gute Gesamtausbeute an **187** und **189** zeigte an, dass das Enolat von **187** unter diesen Reaktionsbedingungen stabil war. Der entscheidende

Parameter zur Optimierung dieser Transformation war offenkundig die Reaktionstemperatur. Durch sukzessive Temperaturerhöhung und Verlängerung der Reaktionszeiten zur Deprotonierung von **187** konnte der Epimerisierungsgrad dann in der Tat noch erheblich gesteigert werden (Nr. 6-8, Tabelle 19).

Eine weitere Verbesserung wurde durch Abwandlung der Protonierungsprozedur erreicht. Wurde die H<sup>+</sup>-Quelle, also der Salicylsäureethylester, zum Enolat gegeben und nicht wie bei den Versuchen unter Nr. 1-8 (Tabelle 19) das Enolat zur H<sup>+</sup>-Quelle, wurde ein noch höherer *cis*-Anteil erhalten (**189/187** = 94:6, 83 % Ausbeute, Nr. 9, Tabelle 19). Durch Quenchen des Enolats mit 2 N Salzsäure konnte dieses Epimerisierungsergebnis nochmals deutlich verbessert werden (**189/187** = 97:3, Nr. 10, Tabelle 19). Damit war das *cis*-Dihydropyridon **189** aus dem *trans*-Derivat **187** nun in hoher Diastereomerenreinheit und in sehr guten Ausbeuten darstellbar.

**Tabelle 19** : Optimierung der Epimerisierung von **187** zu **189**:



Nr.	Base	T	Zugabezeitraum: Keton → Base [min]	H <sup>+</sup> -Quelle	<i>cis:trans</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>e)</sup> [%]
1	LDA	-78 °C	10	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	d)	-
2	LDA	-78 °C	60	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	d)	-
3	LDA	-78 °C	180	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	d)	-
4	LDA	0 °C	60	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	d)	-
5	LTMP	0 °C	60	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	d)	-
6	LiHMDS	-20 °C	60	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	43:57	86
7	LiHMDS	0 °C	60	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	67:33	84
8	LiHMDS	RT	120	Ethylsalicylat <sup>b)</sup>	92:8	80
9	LiHMDS	RT	120	Ethylsalicylat <sup>c)</sup>	94:6	83
10	LiHMDS	RT	120	2 N HCl <sup>c)</sup>	97:3	78

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

b) Zugabe des Enolats von **187** zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung der H<sup>+</sup>-Quelle in THF.

c) Zugabe der H<sup>+</sup>-Quelle zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung des Enolats von **187**.

d) In den <sup>1</sup>H NMR-Spektren der Reaktionsprodukte lagen wenig **189**, kein **187** und viele weitere nicht näher untersuchte Verbindungen vor.

e) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **189** und **187**.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration des *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **189** wird in Kapitel 4.2.2.4 ab Seite 103 beschrieben.

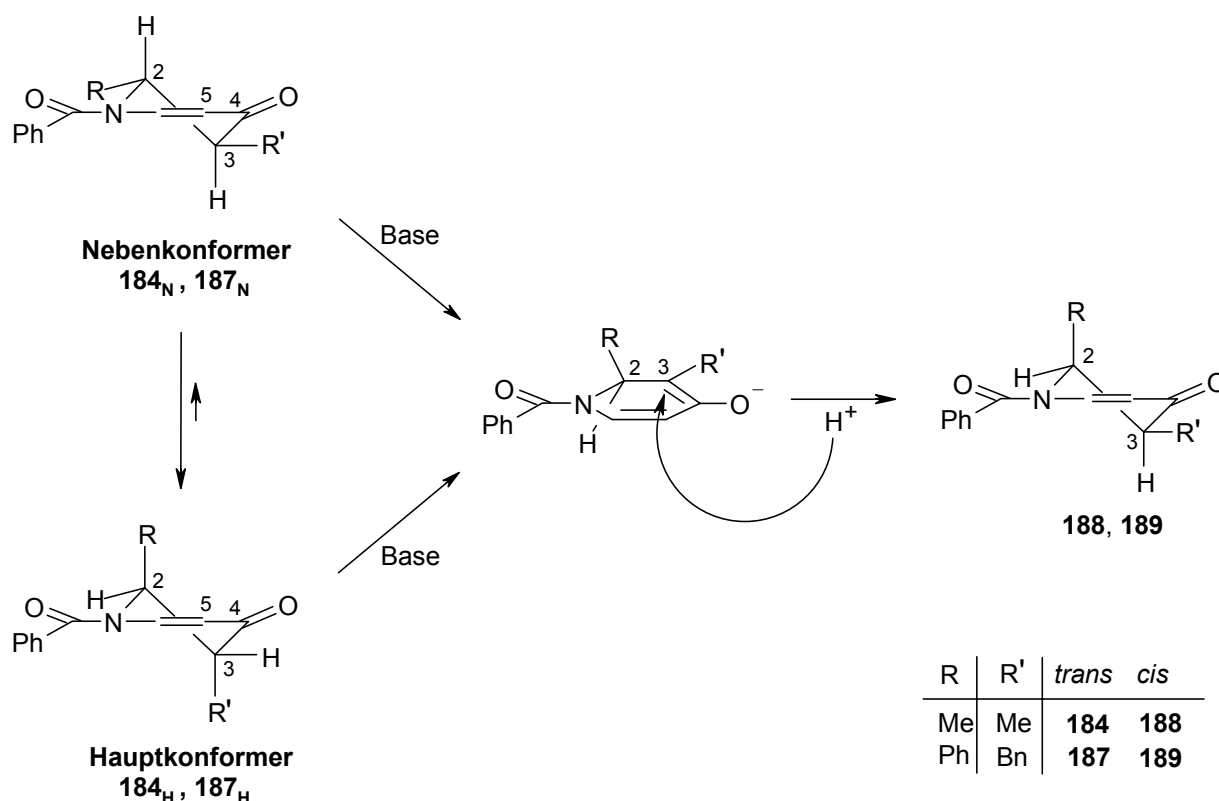
Zum besseren Verständnis der Deprotonierungsreaktion wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Deprotonierung von **187** mit LiHMDS auf die Deprotonierung von **187** mit LDA übertragbar sind. Dazu wurde der in Tabelle 19 unter Nr. 7 beschriebene Versuch nochmals durchgeführt mit dem einzigen Unterschied, dass LDA anstatt LiHMDS für die Deprotonierung von **187** hergenommen wurde (Nr. 4, Tabelle 19). Die anschließende Protonierung mit Ethylsalicylat ergab allerdings dasselbe Ergebnis wie bei den schon beschriebenen Versuchen mit LDA (Nr. 1-3, Tabelle 19). Ein komplexes, kaum zu analysierendes Produktgemisch entstand, wie bei den Versuchen bei -78 °C mit LDA. Interessanterweise traten diese Nebenreaktionen mit der schwächeren Base LiHMDS selbst bei Raumtemperatur nicht auf.

Als eine mögliche Nebenreaktion kommt eine Hydridübertragung von LDA auf die Carbonylfunktion von **187** in Betracht: Denn aus der Literatur<sup>[106]</sup> ist bekannt, dass LDA sterisch gehinderte Ketone unter Umständen nicht zu deprotonieren vermag, worauf eine Reduktion durch Hydridübertragung erfolgen kann. Bei Verwendung von LTMP ist diese Nebenreaktion wegen der zum Stickstoff  $\alpha$ -quartären C-Atome ausgeschlossen. Deswegen wurde in einem weiteren Versuch LTMP an Stelle von LDA (Nr. 4, Tabelle 19) bzw. LiHMDS (Nr. 7, Tabelle 19) als Base verwendet (Nr. 5, Tabelle 19). Das Reaktionsprodukt enthielt allerdings wiederum eine Reihe von Nebenprodukten. Additionsprodukte der Base an die Pyridoneinheit waren jedoch nicht zu entdecken. Dies legt nahe, dass starke Basen wie LDA oder LTMP Nebenreaktionen auf Grund ihrer Basizität verursachen.

Für ein grundlegendes Verständnis dieses Reaktionsverhaltens von **187** müssen dessen Konformere und deren Basizität wie Reaktivität näher betrachtet werden (Schema 55). Im energetisch günstigsten Konformer von *N*-Acyldihydropyridonen ist der Substituent in 2-Position auf Grund von Allylspannung pseudoaxial orientiert<sup>[107]</sup>, d.h. **187<sub>H</sub>** mit dem Phenyl-Substituent in pseudoaxialer Stellung ist das günstigste Konformer. Wegen der *trans*-Konfiguration von **187** muss sich folglich der Benzylsubstituent ebenfalls in einer pseudoaxialen Position befinden. Der für die Darstellung des Enolats von **187** zu abstrahierende Wasserstoffsubstituent an C-3 muss deshalb pseudoäquatorial orientiert sein. Im Hauptkonformer **187<sub>H</sub>** wird dieser

Wasserstoffsubstituent (an C-3) nur durch den induktiven Effekt der Carbonylgruppe acidifiziert, während der wichtigere mesomere Effekt aus stereoelektronischen Gründen nicht greifen kann. Der induktive Effekt wirkt aber auch auf den olefinischen Wasserstoff in 5-Position. Da ein  $sp^2$ -hybridisierter Kohlenstoff im Allgemeinen acider ist als ein  $sp^3$ -hybridisierter Kohlenstoff, sollte im Konformer **187<sub>H</sub>** der Wasserstoffsubstituent an C-5 eine höhere kinetische Acidität als jener an C-3 aufweisen. Zudem ist der Wasserstoffsubstituent an C-5 im Vergleich jenem an C-3 auch sterisch noch leichter zugänglich. Deswegen erscheint es plausibel, dass bei Einsatz ausreichend starker Basen wie LDA oder LTMP der Wasserstoff an C-5 von **187** abstrahiert wird. Für das dabei gebildete Carbanion sind eine Reihe von Folgereaktionen vorstellbar, was die Bildung komplexer Produktgemische erklären würde.

### Schema 55



LiHMDS ist offenbar auf Grund seines kleineren  $pK_S$ -Werts nicht in der Lage, den C-5-Kohlenstoff von **187** zu deprotonieren. Dagegen ist eine zumindest annähernd quantitative Deprotonierung des C-3-Kohlenstoffs von **187** mit LiHMDS bei Raumtemperatur möglich. Als Erklärung bietet sich an, dass durch die durch Temperaturerhöhung beschleunigte Gleichgewichtseinstellung zwischen den

einzelnen Konformeren die Deprotonierung an C-3 (von **187**) leichter zum Zug kommen kann. Eine Temperaturerhöhung sollte sich ferner auch auf die Gleichgewichtslage auswirken und den Anteil des energiereicheren Nebenkongformers **187<sub>N</sub>** erhöhen. Auch dies würde zu einer leichteren Deprotonierung beitragen. Dies einfach deswegen, da der Wasserstoffsubstituent an C-3 von **187<sub>N</sub>** aus stereoelektronischen Gründen - wegen seiner pseudoaxialen Orientierung - kinetisch acider ist.

Nach Umsetzung von **187** mit LDA bzw. LTMP bei 0 °C gelang keine gezielte Epimerisierung zu **189** - es entstand ein komplexes Produktgemisch. Mit diesen Basen finden also auch bei 0 °C Nebenreaktionen eher statt als die gewünschte Enolatgenerierung. Dies könnte rein sterische Gründe haben. Es könnte aber auch sein, dass selbst bei 0 °C der Anteil an **187<sub>N</sub>** - mit pseudoaxialem Wasserstoff - zu gering und die Einstellung des Konformerengleichgewichts zwischen **187<sub>H</sub>** und **187<sub>N</sub>** zu langsam ist im Vergleich zur Reaktivität der angreifenden Basen. Indem diese Basen dann auf das Hauptkonformer ausweichen, werden dann Nebenprodukte entstehen.

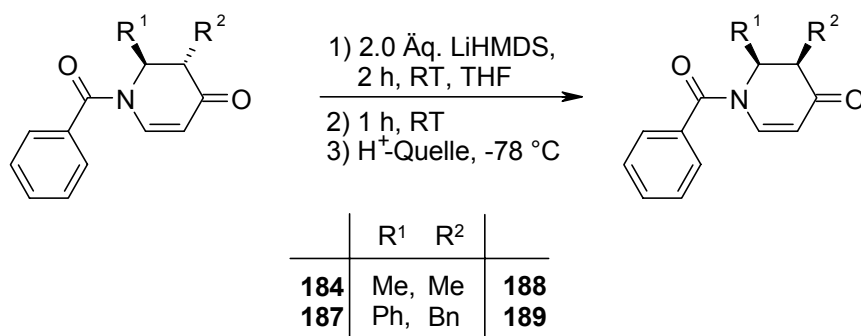
Vor diesem Hintergrund ist auch eine genauere Betrachtung der im vorigen Kapitel (Kapitel 4.2.2.2.2, ab Seite 84) beschriebenen Epimerisierungsergebnisse interessant. Beim Dihydropyridon **184** gelang mit LDA bei -78 °C unter optimierten Bedingungen eine vollständige Epimerisierung (Tabelle 18, Nr. 6, Seite 88). Auch bei diesem Dihydropyridon **184** sollte die Konformation **184<sub>H</sub>** mit den beiden Methylgruppen in pseudoaxialer Position - aus denselben Gründen wie für **187** - am günstigsten sein<sup>[107]</sup>. Da die beiden Substituenten in 2- bzw. 3-Position von **184** kleiner sind als die von **187**, sollte die Allylspannung in **184** nicht so stark sein wie in **187**. Wegen der geringeren Energiedifferenz zwischen den Konformeren **184<sub>N</sub>** und **184<sub>H</sub>** muss folglich der Anteil an **184<sub>N</sub>** im Vergleich zu jenem von **187<sub>N</sub>** im Konformerengleichgewicht größer sein. Auch sollte **184** wegen der kleineren Substituenten konformativ flexibler sein als **187**. Beide Effekte laufen auf eine höhere kinetische Acidität bei **184** im Vergleich zu **187** hinaus. Die Abhängigkeit der Ausbeute und des Epimerisierungsgrades von der Zugabegeschwindigkeit des Ketons **184** zum LDA deutet an, dass solche Konformereneffekte in der Tat eine Rolle spielen (Tabelle 18, Seite 88).

#### 4.2.2.4 Allgemeine Methode zur Epimerisierung von *N*-Acyl-Dihydroxyridonen

In den beiden vorangegangenen Kapiteln wurden zwei Methoden vorgestellt, von denen eine für die diastereoselektive Epimerisierung des *N*-Acyl-Dihydroxyridons **184**, die andere für **187** optimiert war. Von Interesse war jedoch, über eine Methode zu verfügen, die gleichermaßen für beide Dihydroxyridone **184** und **187** geeignet ist. Da die Methode für **184** (Tabelle 18, Nr. 5, Seite 88) auf Dihydroxyridon **187** nicht übertragbar war (Tabelle 19, Nr. 1, Seite 93), wurde im Weiteren untersucht, ob die Methode für **187** auf Dihydroxyridon **184** anwendbar ist.

So wurde das Dihydroxyridon **184** mit LiHMDS bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend bei -78 °C mit Salzsäure bzw. Ethylsalicylat protoniert. Es wurden jeweils sehr hohe Epimerisierungsraten und sehr gute Ausbeuten erzielt (Tabelle 20, Nr. 1-2). Die hier erzielten Epimerisierungsraten von **184** in **188** entsprechen denen in Kapitel 4.2.2.2 (Tabelle 18, Nr. 5-7, Seite 88). Damit ist die für das Dihydroxyridon **187** entwickelte Methode ebenso gut für **184** geeignet.

**Tabelle 20:** Allgemeine Methode zur Epimerisierung von Dihydroxyridonen:



Nr.	Edukt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	H <sup>+</sup> -Quelle	<i>cis:trans</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>d)</sup> [%]	Produkt
1	<b>184</b>	Me	Me	Salicylat <sup>b)</sup>	>99:1	85	<b>188</b>
2	<b>184</b>	Me	Me	2 N HCl <sup>c)</sup>	99:1	81	<b>188</b>
3	<b>187</b>	Ph	Bn	Salicylat <sup>c)</sup>	94:6	83	<b>189</b>
4	<b>187</b>	Ph	Bn	2 N HCl <sup>c)</sup>	97:3	78	<b>189</b>

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

b) Zugabe des Enolats von **184** zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung der H<sup>+</sup>-Quelle in THF.

c) Zugabe der H<sup>+</sup>-Quelle zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung des Enolats von **184** bzw. **187**.

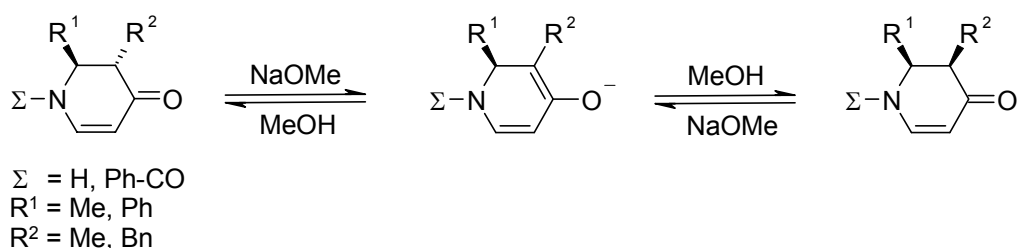
d) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere, falls ein Diastereomeregemisch erhalten wurde.

Alles in allem wurde eine Methode entwickelt, nach der Dihydropyridone mit unterschiedlichstem Substitutionsmuster epimerisiert werden können: Sowohl Dihydropyridone mit zwei kleinen Substituenten in 2- und 3-Position wie in **184** als auch Dihydropyridone mit zwei großen Substituenten in 2- und 3-Position wie in **187** können auf dieselbe Weise jeweils in sehr guten Ausbeuten annähernd vollständig epimerisiert werden. Das eigentliche Problem stellte bei diesen Reaktionen die Erzeugung der Enolate aus den Ketonen **184** bzw. **187** dar. Die anschließende diastereoselektive Protonierung ergab mit verschiedenen  $H^+$ -Quellen das *cis*-Diastereomer immer in ähnlich großem Anteil. Letzteres lässt darauf schließen, dass der Protonierungsschritt schon auf Grund von Substratkontrolle erfolgreich ist.

#### 4.2.2.3 Gewinnung *N*-ungeschützter, 2,3-disubstituierter Dihydropyridone

Zur Gewinnung der *N*-ungeschützten 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **206-211** (Tabelle 21, Seite 100) musste der Benzoylrest von **184-189** abgespaltet werden. Dabei war darauf zu achten, dass das in  $\alpha$ -Stellung zum Carbonyl befindliche Stereozentrum unter Säure- bzw. Basenkatalyse keine Epimerisierung erleidet (Schema 56). Andernfalls würde dies die Anstrengungen zur diastereoselektiven Dihydropyridonsynthese wieder zunichte machen. Deswegen mussten geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen Epimerisierung unterbleibt.

**Schema 56**

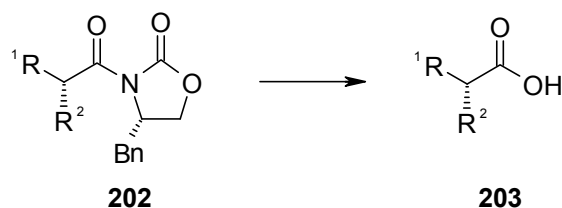


In der Literatur sind für derartige Amidhydrolysen von Dihydropyridonen noch keine Versuche publiziert worden. Anhaltspunkte liefert die Spaltung des *Evans*-*N*-Acyloxazolidinon-Auxiliars **202**<sup>[108]</sup> (Schema 57). Aus enantiomerenreinem **202** konnte die Säure **203** bei 0 °C oder tieferen Temperaturen mit überstöchiometrischen Mengen an Lithiumhydroxid, Lithiumhydroperoxid, Lithiumbenzyloxid, Natrium-methanolat oder Titan(IV)-benzyloxid<sup>[109]</sup> in vollständiger bis annähernd vollständiger enantiomerenreiner Form erhalten werden.



Dies ermutigte mich, für die Amidspaltung bei den Dihydropyridonen **184-189** auch Natriummethanolat zu verwenden. Eine notwendige Voraussetzung für epimerisierungsfreie Umsetzungen ist dabei, dass die Amidspaltung deutlich schneller als die Deprotonierungsreaktion in  $\alpha$ -Position der Ketogruppe von **184-189** ist.

#### Schema 57



Die Bedingungen für eine epimerisierungsfreie Abspaltung des Benzoylrests wurde am Beispiel des Dihydropyridons **184** optimiert (Tabelle 21), da vermutet wurde, dass dieses Dihydropyridon unter basischen Bedingungen am schnellsten epimerisieren würde. Bei den Versuchen zur diastereoselektiven Epimerisierung erfolgte wie oben beschrieben (Kapitel 4.2.2.2, Seite 78) die Deprotonierung von **184** aus kinetischen Gründen leichter als die des sterisch anspruchsvoller substituierten Dihydropyridons **187** - wie in Kapitel 4.2.2.2.3 (Seite 92) beschrieben. Deswegen sollten die für **184** geeigneten Reaktionsbedingungen zur Abspaltung des Benzoylrests auch für die anderen Dihydropyridone, d.h. für **185-189** geeignet sein.

Analog zur Methanolyse der *N*-Acyldihydropyridone **174-179** (Kapitel 4.2.1.2, Nr. 2-7, Seite 72) wurde **184** bei Raumtemperatur für mehrere Stunden mit überstöchiometrischen Mengen an Natriummethanolat in Methanol umgesetzt (Tabelle 21, Nr. 1). Danach wurde das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von gesättigter Kochsalzlösung mit Essigsäureethylester extrahiert. Wie sich zeigte, war die Abspaltung des *N*-Acylrests unter diesen Bedingungen in erheblichem Umfang von Epimerisierung begleitet (**206/210** = 63:37, Nr. 1, Tabelle 21).

Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 0.5 Stunden und Neutralisation des Reaktionsgemischs vor dem Abdestillieren des Methanols am Rotationsverdampfer verringerte die Epimerisierung drastisch (**206/210** = 96:4, Nr. 2, Tabelle 21). Schließlich konnte die Epimerisierung durch eine sukzessive Verringerung der

Durch Anwendung immer milderer Reaktionsbedingungen war die Reaktionsrate der Umsetzung von **184** zu **206** soweit abgesenkt worden, dass die Reaktion nach 30 Minuten gerade abgeschlossen war (Nr. 6, Tabelle 21). Danach wurde der Ansatz unverzüglich neutralisiert und aufgearbeitet, um das Dihydropyridon **206** nicht länger als unbedingt nötig alkalischen Reaktionsbedingungen auszusetzen.

Katalytische Mengen an Natriummethanolat sind bei dieser Reaktion ausreichend, da Methanolat durch das als Zwischenprodukt freiwerdende Anion von **206** regeneriert wird. Die Ausbeuten bei diesen Umsetzungen stiegen erfreulicherweise parallel mit der Diastereomerenreinheit des Produkts **206** (Nr. 1-6, Tabelle 21). Am Ende war eine annähernd quantitative Ausbeute und (innerhalb der Nachweisgrenze) vollständige Diastereomerenreinheit erreicht (94 % Ausbeute, Nr. 6, Tabelle 21).

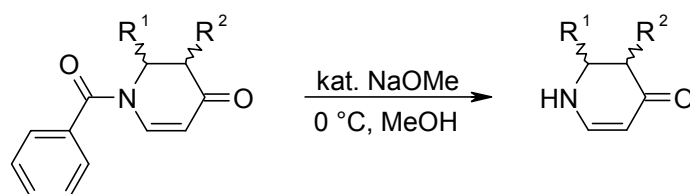
Nr.	Aufarbeitungs- methode	t [h]	T	Äquiv. NaOMe	<i>trans:cis</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>d)</sup> [%]
1	A <sup>b)</sup>	3.5	RT	3.5	63:37	76
2	B <sup>c)</sup>	0.5	RT	3.5	96:4	82
3	B <sup>c)</sup>	0.5	RT	1.5	98:2	79
4	B <sup>c)</sup>	0.5	0 °C	1.5	99:1	80
5	B <sup>c)</sup>	0.5	0 °C	0.5	>99:1	86
6	B <sup>c)</sup>	0.5	0 °C	0.3	>99:1	94

d) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **206** und **210**, falls Diastereomeren-gemische erhalten wurden.

Aus der Tabelle zur Optimierung der Abspaltung der Benzoylgruppe geht hervor, dass die Epimerisierungsreaktion im Wesentlichen nicht auf der Stufe des *N*-Benzoyldihydropyridons **184** erfolgt, sondern auf der Stufe des *N*-ungeschützten Dihydropyridons **206**. Bei dem durch Eintrag 6 beschriebenen Versuch war die Umsetzung von **184** zu **206** nach 30 Minuten gerade vollständig. Bei den Versuchen der Einträge 2-4 (Tabelle 21) waren die Reaktionsbedingungen weniger milde, so dass die Umsetzung von **184** in *N*-ungeschütztes Dihydropyridon **206** schon früher abgeschlossen war als in den 30 Minuten Reaktionszeit. Damit war das Produkt **206** den alkalischen Reaktionsbedingungen länger ausgesetzt, als es für die vollständige Umsetzung des Edukts **184** nötig gewesen wäre. Bei den Ansätzen der Einträge 2-4 trat Epimerisierung auf im Unterschied zu dem durch Eintrag 6 beschriebenen Versuch. Dies legt nahe, dass die Epimerisierung nach der Methanolyse erfolgt - soweit dies mittels  $^1\text{H}$  NMR-Spektroskopie beobachtet werden kann. Am deutlichsten wird dies durch Vergleich der Einträge 2 und 3 (Tabelle 21): Durch Verringerung der Natriummethanolat-Äquivalente (3.5 Äquivalente, Nr. 2, 1.5 Äquivalente, Nr. 3, Tabelle 21) konnte die Epimerisierung bei sonst identischen Reaktionsbedingungen deutlich zurückgedrängt werden.

Die Abspaltung des Benzoylrests von den 2,3-disubstituierten Dihydropyridonderivaten **185-189** wurde unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt wie unter den für **184** optimierten (Tabelle 22). Auch bei diesen Derivaten wurde die Reaktionszeit so kurz wie möglich gehalten: Mittels Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie wurde die Amidspaltung verfolgt, um nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Edukts die Reaktion unverzüglich abubrechen.

Mit sterisch anspruchsvolleren Resten  $\text{R}^1$  bzw.  $\text{R}^2$  waren die Reaktionsraten geringer, so dass die Reaktionszeiten auch bei Anwendung von mehr als 0.3 Äquivalenten Natriummethanolat entsprechend verlängert werden mussten. Erfreulicherweise war bei keinem der Derivate **206-211** im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum eine Epimerisierung zu beobachten. Die Ausbeuten an isolierten Produkten waren in allen Fällen annähernd quantitativ.

**Tabelle 22** : Abspaltung der Benzoylgruppe von **184-189**:

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
<b>184</b>	<i>trans</i> -Me, Me		<b>206</b>
<b>185</b>	<i>trans</i> -Me, Bn		<b>207</b>
<b>186</b>	<i>trans</i> -Ph, Me		<b>208</b>
<b>187</b>	<i>trans</i> -Ph, Bn		<b>209</b>
<b>188</b>	<i>cis</i> -Me, Me		<b>210</b>
<b>189</b>	<i>cis</i> -Ph, Bn		<b>211</b>

Nr.	Edukt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Äquiv. NaOMe	t [min]	Ausbeute [%]	Produkt
1	<b>184</b>	Me	Me	0.3	30	94	<b>206</b>
2	<b>185</b>	Me	Bn	0.5	35	98	<b>207</b>
3	<b>186</b>	Ph	Me	0.5	40	95	<b>208</b>
4	<b>187</b>	Ph	Bn	0.5	70	95	<b>209</b>
5	<b>188</b>	Me	Me	0.3	45	96	<b>210</b>
6	<b>189</b>	Ph	Bn	0.5	75	95	<b>211</b>

Der Beweis der relativen Konfiguration der Dihydropyridone **206-211** wird in Kapitel 4.2.2.4 auf Seite 103 erbracht.

Damit war es gelungen, eine allgemeine Methode zu entwickeln, nach der *N*-Benzoyldihydropyridone mit sterisch unterschiedlichem Substitutionsmuster in sehr guten Ausbeuten und ohne Epimerisierung in *N*-ungeschützte Dihydropyridone überführt werden können. Diastereomerenreine Vorstufen zur Synthese von  $\alpha,\beta$ -disubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren lassen sich damit bereitstellen, ohne dass im Verlauf der Synthesesequenz eine mühsame Trennung von Diastereomeren erforderlich wäre. Die Verwendung der Dihydropyridone **206-211** für die Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren ist in Kapitel 4.3.2.3 ab Seite 129 beschrieben.

#### 4.2.2.4 Konfigurationsaufklärung von 2,3-disubstituierten Dihydropyridonen

Die relative Konfiguration der 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **206-211**, **179** und **184-189** wurde mit Hilfe von NOE-Differenzspektren sowie an Hand der in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren zu beobachtenden Kopplungskonstanten bestimmt.

NO-Experimente mit den Dihydropyridonen **206-208**, bei denen auf die Signale der Wasserstoffatome in 2-Position eingestrahlt wurde, ergaben nur sehr geringe Verstärkungen der Signale der Wasserstoffatome in 3-Position (0.4-2.1 %, Tabelle 23, Nr. 1-3). Diese geringen NO-Effekte sprechen für axial-axiale und gegen axial-äquatoriale Anordnungen dieser vicinalen Wasserstoffatome (Abbildung 16). Dies ist ein Indiz für die *trans*-Konfiguration der 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **206-208**. Für **209** konnte der NO-Effekt wegen Signalüberlagerung nicht bestimmt werden. Das Vorliegen einer *trans*-Konfiguration wird ferner durch die vicinalen Kopplungskonstanten zwischen den Wasserstoffatomen in 2- und 3-Position von **206**, **208-209** belegt: Für **206** beträgt  $^3J_{2\text{H},3\text{H}}$  Kopplungskonstante 11.0 Hz (Nr. 1, Tabelle 23) bzw. für **208** 13.7 Hz (Nr. 3, Tabelle 23). Kopplungskonstanten dieser Größe sind charakteristisch für  $^3J_{\text{ax,ax}}$ -Kopplungen<sup>[110]</sup> ( $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 7\text{-}12\text{ Hz}$ ) (Abbildung 16). Der sterisch anspruchsvolle Benzylsubstituent von **209** dürfte auf Grund der Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe etwas aus der äquatorialen Position gedrängt werden, womit verständlich wäre, weshalb dessen  $^3J_{2\text{H},3\text{H}}$ -Kopplungskonstante mit 6.1 Hz (Nr. 4, Tabelle 23) vom typischen Wert für  $^3J_{\text{ax,ax}}$ -Kopplungskonstanten abweicht<sup>[110]</sup>. Damit belegen auch die  $^3J_{2\text{H},3\text{H}}$ -Kopplungskonstanten für **206**, **208-209** das Vorliegen einer *trans*-Konfiguration.

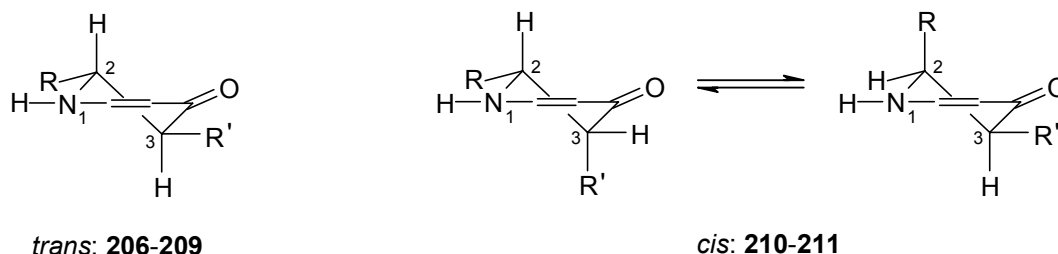
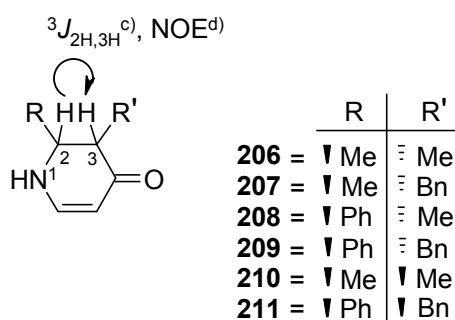


Abbildung 16

Folglich müssen die zu **206** bzw. **209** diastereomeren Dihydropyridone **210** bzw. **211** *cis*-konfiguriert sein, d.h. von den Wasserstoffatomen der 2- und 3-Position muss eines axial und das andere äquatorial angeordnet sein. Diese Zuweisung wird durch die NO-Effekte, die bei Einstrahlung auf die Signale der Wasserstoffatome der 2-Position von **210-211** für die Wasserstoffatome der 3-Position von **210-211** beobachtet wurden, bestätigt (Nr. 5-6, Tabelle 23). Mit 4.7 % für **210** (Nr. 5, Tabelle 23) und 11.6 % für **211** (Nr. 6, Tabelle 23) sind diese NO-Effekte deutlich größer als die entsprechenden NO-Effekte für **206-208** (0.4-2.1 %, Nr. 1-3, Tabelle 23). Für die Dihydropyridone **210-211** folgen daraus räumlich geringere Abstände zwischen den Wasserstoffatomen der 2- und 3-Position als bei den Verbindungen **206-208**, so wie dies eher bei einer äquatorial-axialen Anordnung (**210-211**) im Vergleich zu einer axial-axialen der Fall ist (Abbildung 16).

**Tabelle 23** :  $^3J_{2H,3H}$ -Kopplungskonstanten<sup>c)</sup> und NO-Effekte<sup>d)</sup> der Wasserstoffatome in 2- und 3-Position:



Nr.	Verbdg.	relative Konfig.	R	R'	$^3J_{2H,3H}$ <sup>c)</sup> [Hz]	NO-Differenzmessung <sup>d)</sup>		
						Einstrahlung auf Position	NO-Effekt	
							in Pos.	[%]
1	<b>206</b>	<i>trans</i>	Me	Me	11.0	2	3	1.5
2	<b>207</b>	<i>trans</i>	Me	Bn	- <sup>a)</sup>	2	3	2.1
3	<b>208</b>	<i>trans</i>	Ph	Me	13.7	2	3	0.4
4	<b>209</b>	<i>trans</i>	Ph	Bn	6.1	-	-	- <sup>b)</sup>
5	<b>210</b>	<i>cis</i>	Me	Me	4.5	2	3	4.7
6	<b>211</b>	<i>cis</i>	Ph	Bn	5.4	2	3	11.6

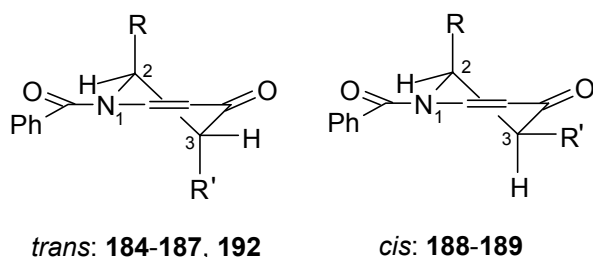
a) Nicht auswertbare Multipletts der Signale der Wasserstoffatome in 2- und 3-Position.

b) CH-CO-Wasserstoffsignal von Signalen anderer Wasserstoffatome überlagert.

c) Kopplungskonstante der Wasserstoffatome in 2- und 3-Position (Frequenz des  $^1H$  NMR-Geräts: 500 MHz).

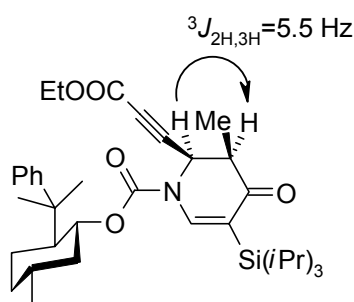
d) Verstärkung des  $^1H$  NMR-Signals des Wasserstoffatoms der 3-Position durch Einstrahlung auf das Signal des Wasserstoffatoms in 2-Position (Frequenz des  $^1H$  NMR-Geräts: 500 MHz).

Auch die Kopplungskonstanten der vicinalen Wasserstoffatome in 2- und 3-Position von **210-211** stimmen mit einer *cis*-Konfiguration überein. Die Beträge der  $^3J_{2H,3H}$ -Kopplungskonstanten sind mit 4.5 Hz für **210** (Tabelle 23, Nr. 5) und 5.4 Hz für **211** (Tabelle 23, Nr. 6) typisch für eine äquatorial-axiale Anordnung ( $^3J_{2H,3H} = 2\text{--}5\text{ Hz}$ )<sup>[110]</sup>.



**Abbildung 17**

Die oben vorgenommene Zuweisung der relativen Konfiguration für **206-211** wird durch die Ergebnisse mit den stereochemischen Analoga der *N*-Benzoyl-geschützten Dihydropyridonderivate **184-187** und **188-189** (Tabelle 24) gestützt. Letztere unterscheiden sich von den *N*-ungeschützten Dihydropyridonen **206-211** (s. Tabelle 23) nur durch den bei diesen noch vorhandenen *N*-Benzoylrest. Nachdem die Abspaltung des *N*-Benzoylrests bei der Darstellung von **206-211** ohne Epimerisierung verlief - wie in Kapitel 4.2.2.3 (Seite 98) beschrieben - müssen diese (**206-209** bzw. **210-211**, Tabelle 23) dieselbe relative Konfiguration wie die jeweiligen Vorläufer (**184-187** bzw. **188-189**, Tabelle 24) aufweisen.



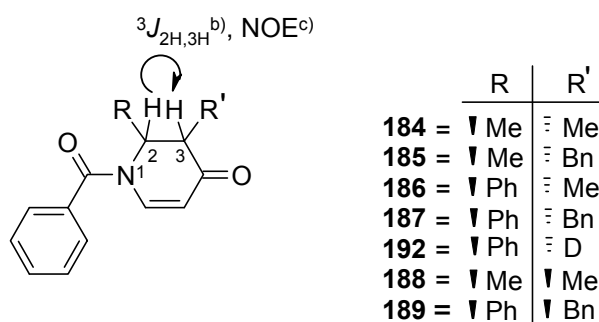
**Abbildung 18**

Bei der Auswertung der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren von **192** und **184-187** wurden für die Wasserstoffatome in 2- und 3-Position nur sehr kleine vicinale Kopplungskonstanten gefunden, die z.T. nicht einmal mehr vollständig auflösbar waren ( $^3J_{2H,3H} = 1.3\text{--}0.0\text{ Hz}$ , Nr. 1-5, Tabelle 24). *Comins et al.*<sup>[111]</sup> berichteten, dass für *trans*-

2,3-disubstituierte *N*-Benzyloxycarbonyl-geschützte Dihydropyridone  $^3J_{2H,3H}$ -Kopplungskonstanten von  $< 1.2$  Hz charakteristisch sind. Für das *cis*-konfigurierte Derivat<sup>[94]</sup> wurde dagegen beispielsweise ein Wert von 5.5 Hz für  $^3J_{2H,3H}$  genannt (Abbildung 18). Danach sind **192**, **184-187** *trans*- und **188-189** *cis*-konfiguriert, was mit den bei den Folgeprodukten getroffenen Konfigurationszuweisungen übereinstimmt - **210-211** (*cis*) und **206-209** (*trans*).

Ein weiterer Beweis für die relative Konfiguration der Dihydropyridone **206-211** ergibt sich aus Ausführungen in Kapitel 4.3.2.3 (Seite 129): Dort werden Umsetzungen von **206-211** in entsprechend konfigurierte, literaturbekannte  $\beta$ -Aminosäuren beschrieben.

**Tabelle 24:**  $^3J_{2H,3H}$ -Kopplungskonstanten<sup>b)</sup> und NO-Effekte<sup>c)</sup> der Wasserstoffatome in 2- und 3-Position:



Nr.	Verbdg.	relative Konfig.	R	R'	$^3J_{2H,3H}$ <sup>b)</sup> [Hz]	NO-Differenzmessung <sup>c)</sup>		
						Einstrahlung auf Position	NO-Effekt	
							in Pos.	[%]
1	<b>184</b>	<i>trans</i>	Me	Me	1.3	2	3	7.6
2	<b>185</b>	<i>trans</i>	Me	Bn	~ 0.0	2	3	7.9
3	<b>186</b>	<i>trans</i>	Ph	Me	0.9	2	3	9.0
4	<b>187</b>	<i>trans</i>	Ph	Bn	~ 0.0	2	3	6.7
5	<b>192</b>	<i>trans</i>	Ph	D	~ 0.0	2	3	8.2
6	<b>188</b>	<i>cis</i>	Me	Me	5.6	2	3	6.9
7	<b>189</b>	<i>cis</i>	Ph	Bn	5.6	2	3	- <sup>a)</sup>

a) CH-CO-Signal von Benzylwasserstoffsignalen überlagert.

b) Kopplungskonstante der Wasserstoffatome in 2- und 3-Position (Frequenz des  $^1H$  NMR-Gerätes: 500 MHz).

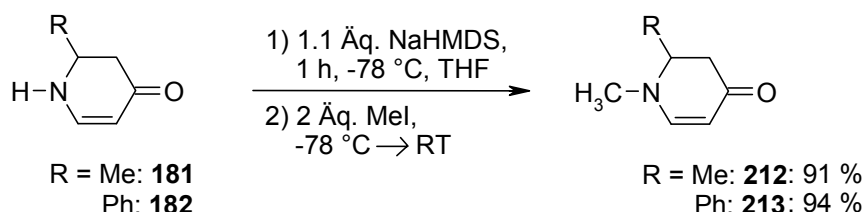
c) Verstärkung des  $^1H$  NMR-Signals des Wasserstoffatoms der 3-Position durch Einstrahlung auf das Signal des Wasserstoffatoms in 2-Position (Frequenz des  $^1H$  NMR-Gerätes: 500 MHz).



### 4.2.3 *N*-Methylierung von Dihydropyridonen

*N*-H-Dihydropyridone der Struktur **181-182** können als vinyloge Amide nach Deprotonierung mit einem Äquivalent NaHMDS mit Alkylierungsmitteln am Stickstoff monoalkyliert werden<sup>[112]</sup> (Schema 58). Dies ist ein weiterer interessanter Aspekt von Dihydropyridonen als  $\beta$ -Aminosäurevorstufe: Denn in der Folgestufe wird die Ethyleneinheit oxidativ entfernt und aus **212** bzw. **213** die jeweilige *N*-monosubstituierte  $\beta$ -Aminosäure gewonnen ohne aufwendige zusätzliche Schutzgruppen- oder Aktivierungstransformationen. Dagegen führt die direkte Alkylierung von primären Aminen leicht zu Mischprodukten aus sekundären, tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen. Umgangen werden kann dies zum Beispiel, indem Amine in Amide oder Sulfonamide überführt werden, die dann nach Deprotonierung monoalkyliert werden. Diese zusätzlichen Schritte fallen bei Verwendung von Dihydropyridonen als  $\beta$ -Aminosäurevorstufe weg, da Funktionalitäten mit diesen Eigenschaften im Molekül schon vorhanden sind. Damit sind aus Dihydropyridonen *N*-monoalkylierte  $\beta$ -Aminosäuren ohne Umwege zügig erreichbar.

**Schema 58**



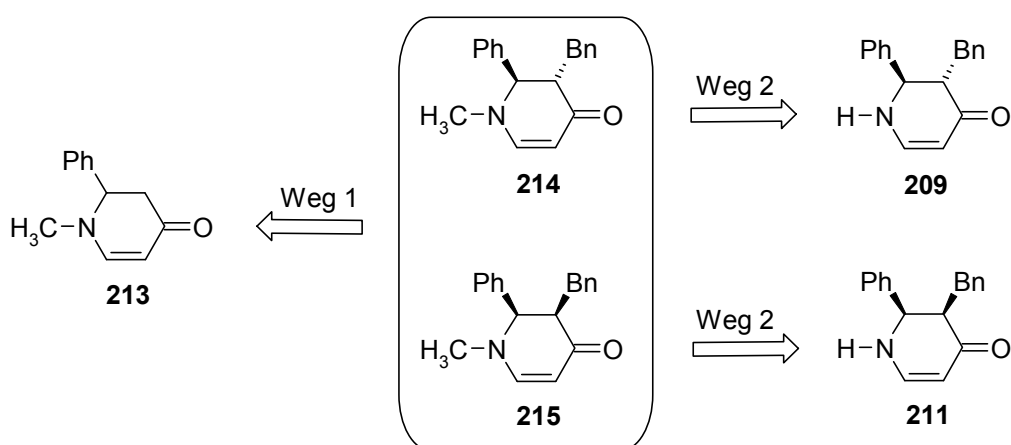
Die *N*-Methylierungen der Dihydropyridone **181-182** erfolgten nach der Vorgehensweise von *Comins et al.* bei ähnlichen Dihydropyridonderivaten<sup>[112]</sup>. Es wurde mit einem Überschuss an Base deprotoniert, bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Methyljodid versetzt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Auf diese Weise konnten die *N*-methylierten Produkte **212-213** in annähernd quantitativen Ausbeuten isoliert werden.

Die Umsetzung der Dihydropyridone **212** und **213** in  $\beta$ -Aminosäuren ist in Kapitel 4.3.2.2 ab Seite 127 beschrieben.

#### 4.2.4 Diastereoselektive Synthese des *N*-Methyl-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **214**

Zur diastereoselektiven Synthese der trisubstituierten Dihydropyridone **214-215** sind retrosynthetisch zwei verschiedene Wege naheliegend (Schema 59): Diese können ausgehend vom 1,2-disubstituierten Dihydropyridon **213** über ein Enolat dargestellt werden, oder aus den 2,3-disubstituierten Verbindungen **209** bzw. **211** durch *N*-Alkylierung.

Schema 59

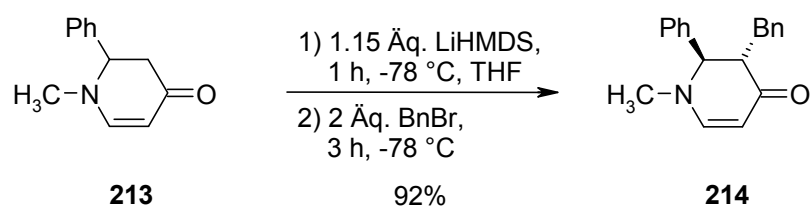


*N*-Alkylierungen über Weg 2 bieten den Vorteil, dass die hierfür erforderlichen Edukte über diastereoselektive Synthesen bereits vorlagen. Mit diesen diastereomerenreinen Edukten **209** bzw. **211** sollten auch die beiden Diastereomere von **214-215** zugänglich sein, falls epimerisierungsfreie Bedingungen für die *N*-Methylierung gefunden werden können.

Weg 1 stellte auch neue Erkenntnisse über Effekte von Stickstoffsubstituenten auf die Diastereoselektivität bei der Alkylierung von Dihydropyridonenolaten in Aussicht: Bei der Alkylierung der Enolate von **177-178** war der Stickstoff mit einem Benzoylrest (Kapitel 4.2.2.1, Seite 74), bei **213** ist er mit einer Methylgruppe substituiert. Beide Substituenten unterscheiden sich erheblich in ihren sterischen wie elektronischen Eigenschaften. Die Auswirkungen dieser unterschiedlichen Struktureffekte auf die Diastereoselektivität der Enolatalkylierung von **213** sollten nun näher beleuchtet werden.

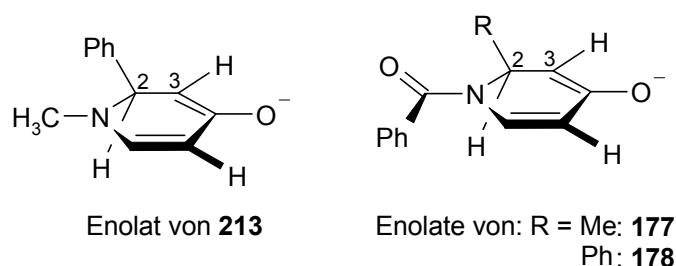
Zur Synthese von **214** aus **213** (Weg 1) wurde dieses bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit LiHMDS deprotoniert und nach einer Stunde mit Benzylbromid versetzt (Schema 60). Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie indizierte nach drei Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine vollständige Umsetzung. Nach Quenchen bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließendem Aufarbeiten ließ sich **214** in sehr guter Ausbeute (92 %, Schema 60) und in diastereomerenreiner Form isolieren.

### Schema 60



Die zum Beweis der *trans*-Konfiguration von **214** durchgeführten Experimente werden weiter unten beschrieben.

Trotz eines leichten Überschusses an Base hatte keine Epimerisierung stattgefunden. Dies deutet darauf hin, dass LiHMDS das Produkt **214** bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  nicht zu deprotonieren vermag oder rasch mit Methyljodid abreagiert. Dieses Ergebnis ist jedenfalls in Einklang mit den Beobachtungen bei diastereoselektiven Epimerisierungen von Dihydropyridonen (Kapitel 4.2.2.2.2, Seite 84) bzw. bei diastereoselektiven Alkylierungen von *N*-Benzoyldihydropyridonen (Kapitel 4.2.2.1, Seite 74).



**Abbildung 19**

Eine Abhängigkeit der Diastereoselektivität bei den Enolalkylierungen der Dihydropyridone **177**, **178** bzw. **213** vom Stickstoffsubstituenten konnte nicht beobachtet werden: Denn bei **213** führte ein kleiner Stickstoffsubstituent, die Methylgruppe, wie bei **177** bzw. **178** ein größerer Stickstoffsubstituent, die Benzoylgruppe, zu diastereomerenreinen Produkten. Es ist anzunehmen, dass in den Enolaten die Sechsringe der Dihydropyridone **177**, **178** bzw. **213** nahezu planar sind (Abbildung 19). Der Substituent in 2-Position schirmt dann den von ihm besetzten diastereotopen Halbraum für einen Angriff eines Elektrophils sehr stark ab und bewirkt damit sehr gute Diastereoselektivitäten.

Auffallend ist auch, dass das Enolat von **213** schon bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zügig durch Benzylbromid alkyliert wird. Dagegen konnte bei der Enolalkylierung von **178** bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Benzylbromid kein Umsatz festgestellt werden; erst bei langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur fand dort eine Alkylierung statt (4.2.2.1, Seite 74). Elektronische Substituenteneffekte dürften für die gesteigerte Reaktivität von **213** verantwortlich sein (Abbildung 19): In **213** ist der Stickstoff mit einem Rest mit einem +I-Effekt substituiert, in **178** dagegen mit einem mesomeren Akzeptor. Dies spricht für die beobachtete größere Nukleophilie des Enolats von **213**.

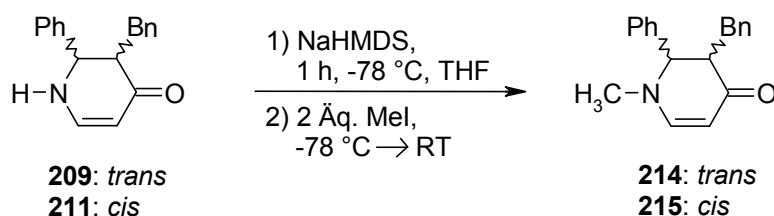
Bei der Synthese des *N*-Methyl-*trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **214** durch *N*-Methylierung von **209** (Weg 2, Schema 59, Seite 108) trat teilweise Epimerisierung auf (Nr. 1-2, Tabelle 25). Der Umfang der Epimerisierung hing von der Reaktionsdauer ab, nach 7 Stunden (**214/215** = 91:9, Nr. 2, Tabelle 25) wurde etwas mehr Epimerisierung als nach 2.5 Stunden beobachtet (**214/215** = 93:7, Nr. 1, Tabelle 25). Die *N*-Methylierungsreaktion des *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **211** verlief dagegen sogar unter weitestgehender Inversion ab (**214/215** = 82:18, Nr. 3, Tabelle 25), aus dem *cis*-Stereoisomer **211** entstand das *trans*-Isomer **214** als Hauptprodukt. Dies deutet an, dass das thermodynamische Gleichgewicht zwischen den *trans*- und *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridonen **214** und **215** bei einem Wert zwischen 91:9 und 82:18 zu Gunsten des *trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **214** liegt. Dies wurde weiter untermauert, indem diastereomerenreines *N*-Methyl-*trans*-2,3-disubstituiertes Dihydropyridon **214** mit Natriummethanolat in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gezielt epimerisiert wurde (Tabelle 26): Dabei wurden nach 25 Stunden (Nr. 1) und 93 Stunden (Nr. 2) jeweils ähnliche Werte für

das Verhältnis zwischen dem *cis*- und dem *trans*-Diastereomer **215** bzw. **214** erhalten ( $\mathbf{214}/\mathbf{215} = 89:11$ , Nr. 1;  $\mathbf{214}/\mathbf{215} = 87:13$ , Nr. 2, Tabelle 26), die dabei in dem bereits oben eingegrenzten Bereich lagen.

Indem zur Deprotonierung NaHMDS nur im Unterschuss eingesetzt wurde (Tabelle 25, Nr. 4-5), konnten die Dihydropyridone **214** bzw. **215** durch Methylierung des Amidanions von **209** bzw. **211** schließlich in sehr hoher Diastereomerenreinheit erhalten werden. Im Gegensatz hierzu war bei Verwendung eines Basenüberschusses in erheblichem Umfang Epimerisierung aufgetreten (Tabelle 25, Nr. 1-3). Daraus geht hervor, dass die Epimerisierung zumindest im Wesentlichen erst nach der *N*-Methylierung durch die im Überschuss vorhandene Base verursacht wird (Nr.1-3, Tabelle 25).

Interessanterweise wurde das *trans*-Dihydropyridon **214** bei dieser Umsetzung in höherer Diastereomerenreinheit gebildet als das *cis*-substituierte Derivat **215** (Tabelle 25, Nr. 4-5).

**Tabelle 25:** *N*-Methylierung der 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **209** bzw. **211**:



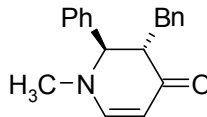
Nr.	Edukt	Äquiv. NaHMDS	t (Alkylierung) [h]	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup> [%]	Produkt
1	<b>209</b>	1.15	2.5	93:7	92	<b>214+215</b>
2	<b>209</b>	1.15	7	91:9	94	<b>214+215</b>
3	<b>211</b>	1.15	2.5	82:18	88	<b>214+215</b>
4	<b>211</b>	0.85	2.5	5:95	81	<b>214+215</b>
					12	<b>211</b>
5	<b>209</b>	0.85	2.5	>99:1	80	<b>214</b>
					13	<b>209</b>

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus  $^1\text{H}$  NMR-Spektren bestimmt.

b) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere **214** und **215** falls Diastereomeren-gemische erhalten wurden.

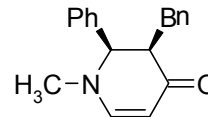
Die relative Konfiguration der *N*-methylierten 2,3-disubstituierten Dihydropyridone **214** und **215** wird durch diese Versuche ebenfalls belegt: Zum einen wurde mit den in Tabelle 26 wiedergegebenen Versuchen die Gleichgewichtslage zwischen den *trans*- und *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridonen **214** und **215** bestimmt (**214/215** ~ 87:13, Nr. 1-2, Tabelle 26). Zum anderen gelang die diastereoselektive Synthese der Dihydropyridone **215** bzw. **214** durch *N*-Methylierung des *cis*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **211** (**214/215** = 5:95, Nr. 4, Tabelle 25) bzw. des *trans*-2,3-disubstituierten Dihydropyridons **209** (**214/215** > 99:1, Nr. 5, Tabelle 25). Da die Dihydropyridone während der *N*-Methylierungsreaktion nicht jeweils von einer diastereomeren Konfiguration im Edukt über die thermodynamische Gleichgewichtslage hinaus jeweils hin zum anderen Diastereomer epimerisieren können, müssen folglich die Produkte der in Nr. 4 bzw. Nr. 5 (Tabelle 25) beschriebenen Versuche jeweils die relative Konfiguration der Edukte aufweisen, d.h. das Produkt des Versuchs von Nr. 4 (Tabelle 25) muss das *cis*-konfigurierte Dihydropyridon **215** sein und das des in Nr. 5 beschriebenen Versuchs das *trans*-konfigurierte Dihydropyridon **214** (Tabelle 25).

**Tabelle 26:** Epimerisierungsversuche von **214** mit Natriummethanolat in THF:



**214**

$\xrightleftharpoons[\text{RT, THF}]{0.5 \text{ Äquiv. NaOMe}}$



**215**

Nr.	t [h]	trans:cis <sup>a)</sup>
1	25	89:11
2	93	87:13

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

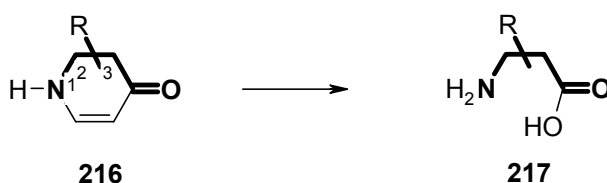
Es ist also gelungen, das *N*-Methyl-*cis*-2,3-disubstituierte Dihydropyridon **215** durch Methylierung des Amidanions von **211** in sehr guter Diastereoselektivität zu synthetisieren (Tabelle 25, Nr. 4). Und das *N*-Methyl-*trans*-2,3-disubstituierte Dihydropyridon **214** konnte unter vollständiger Kontrolle der relativen Stereochemie und in sehr guten Ausbeuten sowohl durch Methylierung des Amidanions von **209** (Tabelle 25, Nr. 5) wie durch Benzylierung des Enolats von **213** erhalten werden (Schema 60, Seite 109).

### 4.3 Methodenentwicklung zur Synthese von $\beta$ -Aminosäuren aus Dihydropyridonen

Zur systematischen Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung von  $\beta$ -Aminosäuren bei der Inhibierung des GABA-Uptakes musste ein Zugang zu unterschiedlichst substituierten  $\beta$ -Aminosäuren gefunden werden. Obwohl in der Literatur schon eine Reihe von Methoden zur stereoselektiven Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren beschrieben ist, sind hoch substituierte Derivate noch nicht schnell zugänglich<sup>[113]</sup>. Deswegen wurde eine neue, diversitätsorientierte Methode zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren entwickelt.

Als ideale Vorstufe für vielfältigst substituierte  $\beta$ -Aminosäuren wurden Dihydropyridone der allgemeinen Struktur **216** identifiziert (Schema 61). Denn in **216** ist das Grundgerüst von  $\beta$ -Aminosäuren **217** schon vorgebildet: Dihydropyridone **216** enthalten in  $\beta$ -Position zum Carbonyl eine Aminofunktion. Um  $\beta$ -Aminosäuren **217** freizusetzen, muss der Piperidinring von **216** folglich unter Abspaltung der olefinischen Einheit geöffnet werden.

Schema 61

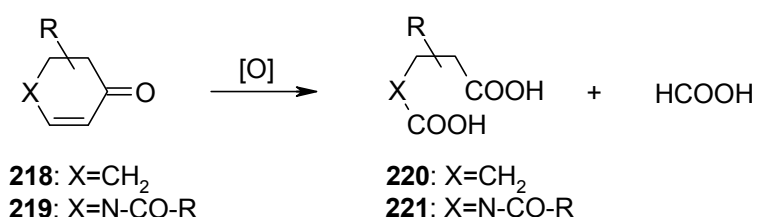


Der Vorteil von Dihydropyridonen als  $\beta$ -Aminosäurevorstufe besteht in den vielfältigen Substitutionsmöglichkeiten von Dihydropyridonen in 1-, 2- und 3-Position - wie schon in Kapitel 4.2 (ab Seite 68) gezeigt wurde. Aus hochsubstituierten Dihydropyridonderivaten **216** könnten somit entsprechend unterschiedlichst substituierte  $\beta$ -Aminosäurederivate **217** erhalten werden. Allerdings musste für die Transformation von Dihydropyridonen in  $\beta$ -Aminosäuren erst eine geeignete Methode entwickelt werden.

### 4.3.1 Synthese des *N*-Pivaloyl-geschützten $\beta$ -Aminosäurederivates 223

Besonders lohnend erschien es, von *N*-geschützten Dihydropyridonen auszugehen, um durch oxidative Eliminierung der olefinischen Einheit direkt *N*-geschützte  $\beta$ -Aminosäurederivate zu erhalten. Anhaltspunkte für geeignete Reaktionsbedingungen zur Durchführung der gewünschten Reaktion lieferten Literaturbeispiele zur Umsetzung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone **218** in Dicarbonsäuren **220**, die unter Abspaltung von einem Äquivalent Ameisensäure verlaufen<sup>[114,115,116]</sup> (Schema 62). Es wurde angenommen, dass die Enon-Einheit des Dihydropyridons **219** wegen des elektronenschiebenden Effekts der konjugierten *N*-Acyl-Aminogruppe etwas elektronenreicher und somit noch leichter zu oxidieren sein sollte als **218**. Es war auch anzunehmen, dass die Oxidation des Dihydropyridons **219** analog zur Oxidation des Cyclohexenons **218** verläuft. Dies würde zur Carbaminsäure **221** führen, die rasch in die gewünschte Aminosäure zerfallen sollte.

**Schema 62**



Es wurden nun eine Reihe von Oxidationsmitteln und Reaktionsbedingungen auf ihre Eignung zur Realisierung der gewünschten Transformation untersucht. Als Modellsystem diente **174**. Die Ergebnisse sind im Folgenden beschrieben (Tabelle 27).

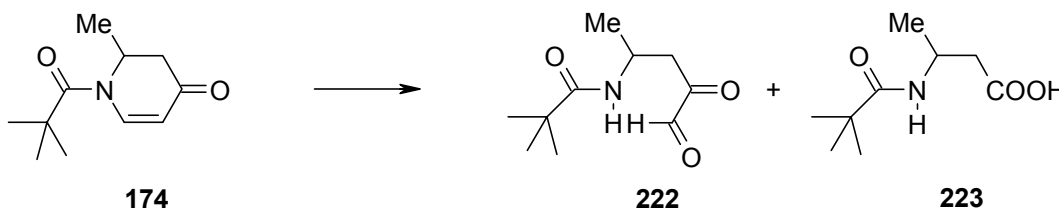
#### Ermittlung geeigneter Oxidationsmittel zur Oxidation von Dihydropyridonen:

In der Tat ließ sich auch das Dihydropyridon **174** unter den für die Synthese von Dicarbonsäuren **220** aus Cyclohexenonen **218** beschriebenen Bedingungen<sup>[114,115,116]</sup> oxidativ öffnen (Schema 62, Tabelle 27). Allerdings entstand zunächst der  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** als Hauptprodukt.



Die Oxidation des Dihydropyridons **174** mit Kaliumpermanganat wurde in Benzol mit dem Kronenether 18-Krone-6 als Phasentransferkatalysator durchgeführt. Das gewünschte  $\beta$ -Aminosäurederivat **223** konnte nur in 12 % Ausbeute erhalten werden (Nr. 1, Tabelle 27). Als Hauptprodukt entstand der  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** mit 17 % Ausbeute (Nr. 1, Tabelle 27), womit die Gesamtausbeute sehr niedrig war.

**Tabelle 27:** Oxidation von Dihydropyridon **174** mit verschiedenen Oxidationsmitteln:



Nr.	Oxidationsbedingungen	Ausbeute [%]	
		<b>222</b>	<b>223</b>
1	5 Äq. KMnO <sub>4</sub> , 5 Äq. 18-Krone-6, Benzol, 18 h, RT	17	12
2	1.4 Äq. KMnO <sub>4</sub> , 10 Äq. NaIO <sub>4</sub> , 0.1 M HCl, 4 h, RT	43	7
3	5 mol% RuCl <sub>3</sub> , 5.4 Äq. NaIO <sub>4</sub> , 5 h, 60° C, CCl <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O = 1:1:1	69	10
4	5 mol% OsO <sub>4</sub> , 5.4 Äq. NaIO <sub>4</sub> , 6 h, RT, Et <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> O = 1:1	66	5

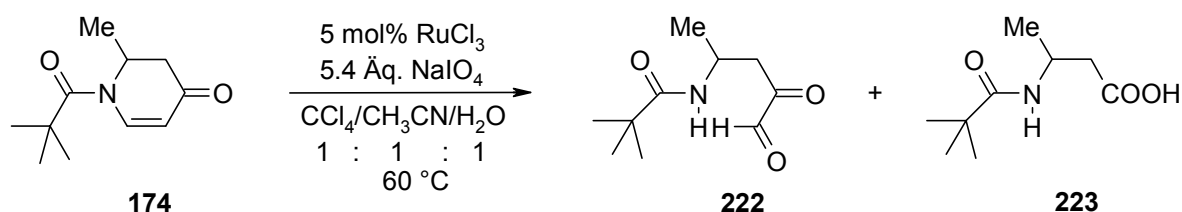
Eine deutlich höhere Gesamtausbeute wurde erzielt, wenn zum Kaliumpermanganat noch Natriumperiodat als Cooxidans zugesetzt wurde (43 % Ausbeute an **222**, 7 % Ausbeute an **223**, Tabelle 27, Nr. 2). Da die Ergebnisse mit Kaliumpermanganat aber dennoch sehr unbefriedigend waren, wurden geeignetere Oxidationsmittel gesucht.

Gute Gesamtausbeuten an **222** und **223** wurden durch Oxidation des Dihydropyridons **174** mit RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub> und mit OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub> erhalten (Tabelle 27, Nr. 3, 4). Als Hauptprodukt wurde zwar jeweils der  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** gebildet (66-69 %), aber wegen der hohen Gesamtausbeuten an **222** und **223** (71-79 %) schienen weitere Optimierungen mit diesen Oxidationsmitteln aussichtsreich. Dies insbesondere deswegen, da vermutet wurde, dass **222** unter geeigneten Reaktionsbedingungen zu **223** weiterreagieren sollte.

**Optimierung der Oxidation von Dihydropyridon 174 mit RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>:**

Für die Transformation des Dihydropyridons **174** in das Aminosäurederivat **223** mit RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub> als Oxidans erwiesen sich längere Reaktionszeiten als günstig (Nr. 1-3, Tabelle 28): So steigerte sich die Ausbeute an der *N*-Pivaloyl-geschützten  $\beta$ -Aminosäure **223** von 10 % (Nr. 1) auf 36 % (Nr. 3) bei Verlängerung der Reaktionsdauer von 5 auf 13 Stunden. Der Anteil des Nebenprodukts **222** verringerte sich entsprechend. Daran kann abgelesen werden, dass die Carbonsäure **223** unter diesen Reaktionsbedingungen zumindest zum größten Teil über den  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** als Zwischenstufe gebildet wurde.

In der Literatur<sup>[117]</sup> wurde von einer pH-Abhängigkeit der Produktbildung bei der Oxidation von Olefinen mit Rutheniumtetroxid/Natriumperiodat berichtet: Unter alkalischen bzw. sauren Bedingungen werden bevorzugt Carbonsäuren und in geringerem Umfang Aldehyde gebildet<sup>[117]</sup>. Im Neutralen entstehen dagegen vor allem Aldehyde<sup>[117]</sup>. Deswegen wurde nun bei weiteren Versuchen der pH-Wert bei der Oxidation variiert, in der Hoffnung, damit die Bildung der Säure **223** gegenüber dem Aldehyd **222** begünstigen zu können.

**Tabelle 28:** Oxidation des Dihydropyridons **174** mit RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>:

Nr.	t [h]	Zusätze <sup>a)</sup>	Ausbeute [%]	
			<b>222</b>	<b>223</b>
1	5	-	69	10
2	6	-	42	26
3	13	-	32	36
4	24	HOAc	52	18
5	6	NaHCO <sub>3</sub>	60	10
6	6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	41	25
7	23	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	39	22
8	6	KOH	22	29

a) Die Konzentration der Zusätze betrug je 0.16 mol/l.

Schwach saure bzw. schwach basische Reaktionsbedingungen wirkten sich jedoch ungünstig auf die Oxidation von **174** zur Säure **223** aus: In essigsaurer Lösung war die Ausbeute an der Säure **223** trotz längerer Reaktionszeit (24 h, 18 % Ausbeute an **223**, 60 %, Nr. 4, Tabelle 28) erheblich geringer als bei Versuch Nr. 3 ohne Säurezusatz (13 h, 36 % Ausbeute an **223**, Nr. 3, Tabelle 28) bei jeweils ähnlicher Gesamtausbeute an **222** und **223** (68-70 %). Auch bei Natriumhydrogencarbonatzusatz entstand weniger an **223** (10 % Ausbeute an **223**, Nr. 5, Tabelle 28) als unter neutralen Reaktionsbedingungen bei gleichen Reaktionszeiten (Nr. 3).

Mit dem stärker basischen Kaliumcarbonatpuffer entstand die Säure **223** in deutlich größerem Umfang (25 % Ausbeute, Nr. 6) als mit dem Hydrogencarbonatpuffer (10 % Ausbeute, Nr. 5). Die Ausbeute war fast identisch mit der unter neutralen Reaktionsbedingungen (26 %, Nr. 2). Die Gesamtausbeuten an der Säure **223** und dem  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** waren bei diesen Versuchen mit 68-70 % je ungefähr konstant (Nr. 2-5).

Eine Verlängerung der Reaktionszeit bei Zusatz von Kaliumcarbonat (Nr. 7: 23 h; Nr. 6: 6 h, Tabelle 28) von 6 auf 23 Stunden ergab keine signifikante Änderung der Produktverteilung, aber eine geringfügig geringere Gesamtausbeute (61 %, Nr. 7, Tabelle 28) - möglicherweise wegen teilweiser Hydrolyse der Amide von **174** bzw. **222-223**. Durch einfache Verlängerung der Reaktionszeiten konnte somit keine Verbesserung der Umsetzung des Zwischenprodukts **222** zur gewünschten Säure **223** erreicht werden. Der Grund hierfür schien in der Flüchtigkeit von Rutheniumoxiden zu liegen: Bei dem unter Nr. 7 (Tabelle 28) beschriebenen Versuch hatte sich die Reaktionsmischung im Laufe der Reaktion entfärbt, und im Rückflusskühler hatte sich dafür ein schwarzer Beschlag gebildet. Das Löslichkeitsverhalten des Beschlags deutete auf eine Rutheniumspezies hin. Dies konnte den geringen Einfluss der Reaktionszeiten auf die Produktverteilung bei den unter Nr. 6 und Nr. 7 aufgeführten Versuchen erklären.

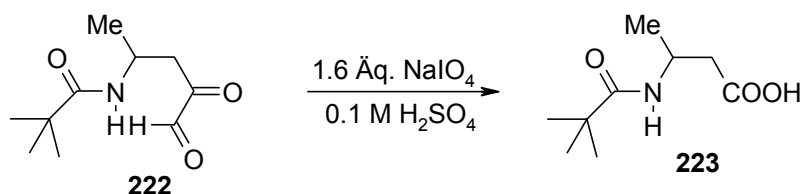
Stark alkalische Bedingungen, (durch Einsatz von KOH, Tabelle 28, Nr. 8), wirkten sich zwar günstig auf die Produktverteilung aus, die Carbonsäure **223** wurde zum Hauptprodukt (29 % Ausbeute) - die Gesamtausbeute an **222** und **223** war dafür aber deutlich schlechter. Auch dies könnte wieder auf verstärkten Abbau durch Hydrolyse der Amidfunktion zurückgehen.

Die mit Rutheniumtetroxid/Natriumperiodat an Dihydropyridon **174** durchgeführten Versuche ergaben die gewünschte Carbonsäure **223** somit trotz Variation der Reaktionsparameter nur in schlechten Ausbeuten (10-36 %, Tabelle 28, Nr. 1-7). Der  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** konnte hingegen in guten Ausbeuten (69 %, Tabelle 28, Nr. 1) erhalten werden. Deswegen wurde nach Möglichkeiten zur Überführung des  $\alpha$ -Ketoaldehyds **222** in die Carbonsäure **223** gesucht. Die Ergebnisse dieser Bemühungen sind im Folgenden beschrieben.

#### Oxidation des $\alpha$ -Ketoaldehyds **222** mit $\text{NaIO}_4$ :

Als Oxidationsmittel zur Umsetzung des  $\alpha$ -Ketoaldehyds **222** in die Säure **223** wurde Natriumperiodat gewählt, dessen Einsatz in der Literatur zur oxidativen Spaltung von 1,2-Dicarbonylen unter Bildung zweier Carbonsäurefunktionen wiederholt beschrieben ist<sup>[118]</sup>. Mit Natriumperiodat schien dabei auch eine Variante möglich, bei der dieses dann wieder mit  $\text{RuCl}_3$  kombiniert wird. So sollte Ruthenium zusammen mit Natriumperiodat das Dihydropyridon **174** vorwiegend zum  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** oxidieren (69 % Ausbeute an **222**, 10 % Ausbeute an **223**, Tabelle 28, Nr. 1, Seite 116), welches dann unter Einwirkung des Natriumperiodats selbst in die gewünschte Säure **223** überführt wird.

**Tabelle 29** : Oxidation des  $\alpha$ -Ketoaldehyds **222** mit  $\text{NaIO}_4$ :



Nr.	t [h]	T	Ausbeute [%]	
			<b>222</b>	<b>223</b>
1	33	RT	54	25
2	10	55 °C	15	56
3	2.5	100 °C	0	64

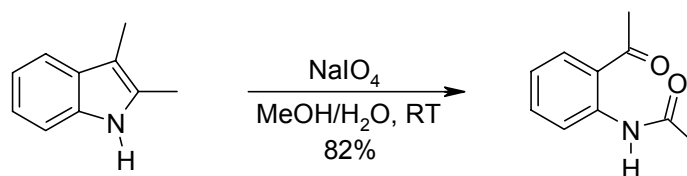
Die Umsetzung von **222** zur Säure **223** wurde unter sauren Bedingungen entsprechend einschlägigen Literaturvorschriften<sup>[118]</sup> durchgeführt (Tabelle 29). Durch sukzessive Temperaturerhöhung ließ sich damit in der Tat eine vollständige Umsetzung des Edukts **222** erreichen (Nr.1-3, Tabelle 29).

Weitere Versuche zur Optimierung der Oxidation des  $\alpha$ -Ketoaldehyds **222** zur Carbonsäure **223** wurden jedoch darum nicht mehr unternommen, da für die Umwandlung von Dihydropyridon **174** in **223** zwischenzeitlich eine einfachere Methode gefunden worden war, welche im Folgenden vorgestellt wird.

#### Oxidation des Dihydropyridons **174** mit $\text{NaIO}_4$ :

Die Anordnung der funktionellen Gruppen eines Dihydropyridons wie **174** kann als  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton oder als vinyloges Amid betrachtet werden (Tabelle 30). Man kann darin aber auch ein Enamin sehen. Das Enaminsystem inspirierte mich zu einer neuen Oxidationsstrategie: Denn Enamine können z.B. mit Natriumperodat unter Spaltung der olefinischen Bindung zu Dicarbonylverbindungen umgesetzt werden<sup>[119]</sup> (Schema 63). Deswegen erschien es möglich, die Säure **223** durch Oxidation des Dihydropyridons **174** mit Natriumperodat als einzigem Oxidationsmittel zu erhalten (Tabelle 30). Stärkere und weniger chemoselektive Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat, Osmiumtetroxid oder Rutheniumtetroxid wären somit nicht erforderlich.

#### Schema 63



Bei der Behandlung des Dihydropyridons **174** mit Natriumperodat ließ sich die gewünschte Oxidation in der Tat beobachten (Tabelle 30). Die Säure **223** entstand dabei sogar immer als Hauptprodukt (27-64 % Ausbeute, Nr. 1-7, Tabelle 30), während sich der  $\alpha$ -Ketoaldehyd **222** nur in sehr geringem Umfang bildete (3-8 % Ausbeute, Nr. 1-7, Tabelle 30).

Zur Optimierung der Reaktion wurden die Reaktionstemperatur, die Reaktionszeit und der pH-Wert der Reaktionslösung variiert. Die in Nr. 1-7 beschriebenen Reaktionen wurden jeweils dann beendet, wenn mittels Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie kein Edukt **174** mehr nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 30** : Oxidation des Dihydropyridons **174** mit  $\text{NaIO}_4$ :

Reaction scheme: **174**  $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{4.5 \text{ Äq. NaIO}_4}$  **222** + **223**

Nr.	Zusatz	c(Zusatz) [mol/l]	t [h]	T	Ausbeute [%]	
					<b>222</b>	<b>223</b>
1	$\text{H}_2\text{SO}_4$	0.03	50	RT	5	36
2	$\text{H}_2\text{SO}_4$	0.03	11	60 °C	4	43
3	$\text{H}_2\text{SO}_4$	0.03	1.5	100 °C	5	64
4	HOAc	0.06	2.5	100 °C	3	60
5	-	-	1.5	100 °C	8	64
6	$\text{NaHCO}_3$	0.10	1.5	100 °C	6	31
7	$\text{K}_2\text{CO}_3$	0.05	8.5	100 °C	5	27

Die Oxidation von **174** ging zwar schon bei Raumtemperatur vonstatten, aber nur sehr langsam (50 h, Tabelle 30, Nr. 1) Durch sukzessive Temperaturerhöhung bei weiteren Versuchen konnte die Umsetzung beschleunigt werden (Nr. 1-3, Tabelle 30). Bei 100 °C wurde **223** schließlich in guter Ausbeute nach kurzer Reaktionszeit erhalten (64 %, 1.5 h, Nr. 3, Tabelle 30). Die Gesamtausbeute an **222** und **223** hatte sich dabei deutlich erhöht (Nr. 1-3, Tabelle 30). Dies deutete auf eine Hydrolyse der Amidfunktion - bei **174**, **222** bzw. **223** - als Nebenreaktion hin, die bei längeren Reaktionszeiten die Ausbeuten an **222** bzw. **223** schmälerte. Denn die Bedingungen bei der Aufarbeitung waren nicht darauf ausgelegt, eine N-ungeschützte Aminosäure zu isolieren.

Schließlich wurde der pH-Wert der Reaktionslösung schrittweise erhöht: In verdünnter Schwefelsäure (Nr. 3, Tabelle 30), verdünnter Essigsäure (Nr. 4, Tabelle 30) und auch bei Verzicht auf Säurezusatz (Nr. 5, Tabelle 30) wurden bei sonst

vergleichbaren Reaktionsbedingungen jeweils ähnliche Ausbeuten an der *N*-Pivaloyl-geschützten Aminosäure **223** erzielt (60-64 % Ausbeute). Alkalische Reaktionsbedingungen ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) wirkten sich dagegen sehr ungünstig auf die Ausbeuten an **223** aus (27-31 % Ausbeute, Nr. 6-7, Tabelle 30). Dies dürfte an der im Alkalischen möglicherweise verstärkt auftretenden Hydrolyse der Amidfunktion von **174**, **222** bzw. **223** liegen. Im stärker Alkalischen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) verlief die Oxidationsreaktion zudem viel langsamer, so dass längere Reaktionszeiten erforderlich waren (8.5 h, Nr. 7, Tabelle 30).

Das interessanteste Ergebnis wurde bei Oxidation des Dihydropyridons **174** mit Natriumperodat ohne Säure- bzw. Basenzusatz - also unter schonendsten Bedingungen erzielt (Nr. 5, Tabelle 30). Neben hoher Chemoselektivität war dabei auch die Ausbeute am besten (64 % Ausbeute, Nr. 5, Tabelle 30). Damit war es gelungen, das Dihydropyridon **174** in einer Eintopfreaktion in das Aminosäurederivat **223** umzusetzen. Ausgehend von 4-Methoxypyridin (**61**) war **223** in zwei Stufen mit dieser Methode gut zugänglich.

Da wir zur Testung von  $\beta$ -Aminosäuren auf ihre Wirksamkeit als GABA-Uptake-Inhibitoren an *N*-ungeschützten  $\beta$ -Aminosäuren interessiert waren, wurden im weiteren Verlauf der Arbeit noch nach Methoden zur direkten Gewinnung von *N*-ungeschützten Aminosäuren aus *N*-ungeschützten Dihydropyridonen gesucht. Auf weitere Optimierungen zur Umsetzung von *N*-Pivaloyl-geschützten Dihydropyridonen in *N*-Pivaloyl-geschützte  $\beta$ -Aminosäuren wurde deshalb verzichtet.

### 4.3.2 Synthese von *N*-ungeschützten $\beta$ -Aminosäurederivaten

Ausgehend von *N*-ungeschützten Dihydropyridonen sollten durch oxidative Ringöffnung, analog zu der oben beschriebenen, direkt die entsprechenden freien Aminosäuren zu erhalten sein. Allerdings sind hierfür wegen der Oxidationsempfindlichkeit der Aminfunktion besonders milde Verfahren Voraussetzung.

Die im vorigen Kapitel geschilderten Ergebnisse waren diesbezüglich sehr vielversprechend: Mit Natriumperodat gelang die Oxidation des *N*-Pivaloyl-geschützten Dihydropyridons **174** zum *N*-Pivaloyl-geschützten  $\beta$ -Aminosäurederivat **223** in einer Stufe und in ordentlicher Ausbeute (64 %, Tabelle 30, Seite 120). Natriumperodat ist ein relativ mildes und chemoselektives Oxidationsmittel z.B. im Vergleich zu Kaliumpermanganat, Osmiumtetroxid oder Rutheniumtetroxid. Zudem ist es mit freien Aminogruppen kompatibel. Nachdem *N*-ungeschützte Dihydropyridone wie **182** (Schema 64) im Vergleich zu *N*-Acyldihydropyridonen wie **174** (Tabelle 30) elektronenreicher sind, sollte auch sein Oxidationspotential zur Erzielung der gewünschten Reaktion ausreichen. Deswegen erschien die Umsetzung *N*-ungeschützter Dihydropyridone mit Natriumperodat sehr vielversprechend.

#### 4.3.2.1 Methodenentwicklung zur Synthese von $\beta$ -substituierten $\beta$ -Aminosäuren

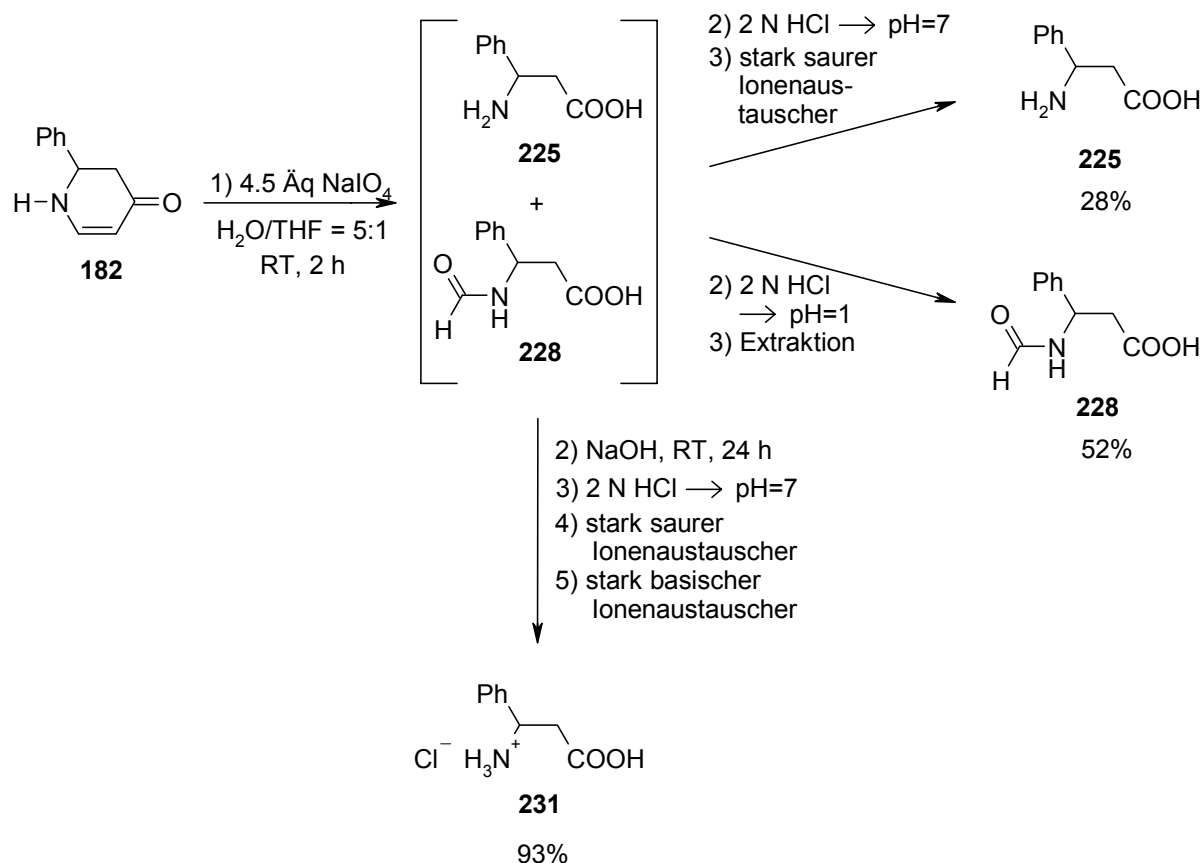
Wurde das Dihydropyridon **182** in einer Wasser/Tetrahydrofuran-Mischung gelöst und mit Natriumperodat versetzt (Schema 64), wurde bereits bei Raumtemperatur das Edukt vollständig verbraucht und die  $\beta$ -Aminosäure **225** war dünnschichtchromatographisch nachweisbar. Damit ließ sich das *N*-ungeschützte Dihydropyridon **182** mit Natriumperodat erwartungsgemäß unter wesentlich milderer Bedingungen als das *N*-Pivaloyl-geschützte Dihydropyridon **174** oxidieren (s. voriges Kapitel).



Zur Isolierung der Oxidationsprodukte wurden unterschiedliche Verfahren untersucht (Schema 64). Reinigung des Reaktionsgemischs an einem stark sauren Ionenaustauscher ergab nach Elution mit 20 %igem Ammoniak die freie  $\beta$ -Aminosäure **225** in 28 % Ausbeute. Wurde das Reaktionsgemisch mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert, wurde dagegen das Formamid **228** in 52 % Ausbeute isoliert.

Daraufhin wurde die Oxidation des Dihydropyridons **182** mit Natriumperiodat etwas näher, d.h.  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht. Dies ergab, dass die Oxidation des Dihydropyridons **182** bereits nach 75 Minuten vollständig war und sich ein Gemisch aus der Aminosäure **225** und dem Formamid **228** gebildet hatte. Das Verhältnis von Formamid **228** und Aminosäure **225** veränderte sich auch nicht signifikant, wenn die Reaktionszeit auf 24 h verlängert wurde. Das Formamid **228** kann demnach kein Zwischenprodukt sein, statt dessen muss es parallel zur freien  $\beta$  Aminosäure **225** entstehen.

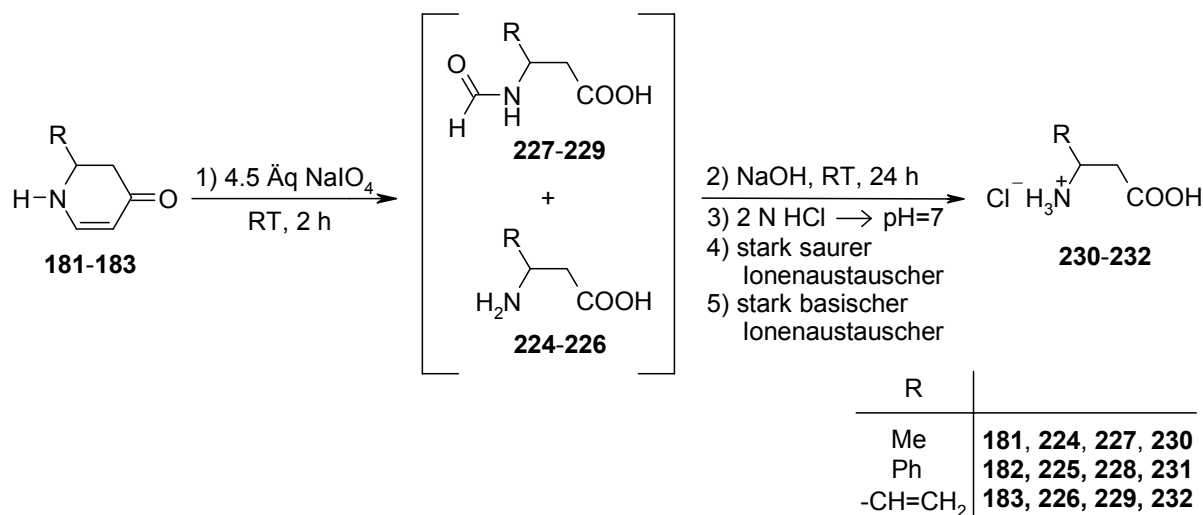
**Schema 64**



Um ein einheitliches Endprodukt zu erhalten, schien es am einfachsten, das gebildete Formamid **228** zur Aminosäure **225** zu hydrolysieren. Wurde nach Ablauf der Oxidation das Reaktionsgemisch mit Natronlauge versetzt (Endkonzentration 2 M Natronlauge), war die gewünschte Umsetzung nach 24 Stunden laut einer  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopischen Untersuchung vollständig. Die Ausbeute an der  $\beta$ -Aminosäure **231** betrug 93 %.

Damit war es gelungen, das Dihydropyridon **182** durch Oxidation mit Natriumperiodat und anschließender Umsetzung des Rohprodukts mit Natronlauge quantitativ in die  $\beta$ -Aminosäure **225** zu überführen.

**Tabelle 31:** Oxidation von 2-substituierten Dihydropyridonen in  $\beta$ -Aminosäuren:



Nr.	Edukt	Lsm.	Ausbeute [%]	Produkt
1	<b>182</b>	Wasser/THF = 5:1	93	<b>231</b>
2	<b>181</b>	Wasser	94	<b>230</b>
3	<b>183</b>	Wasser	95	<b>232</b> <sup>a)</sup>

a) **232** wies nach Isolierung mit Ionenaustauschern Spuren von Verunreinigungen auf.

Um die allgemeinere Anwendbarkeit der neuen Methode zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren zu untersuchen, wurden mit **181** und **183** weitere 2-substituierte Dihydropyridone unter den oben für **182** entwickelten Reaktionsbedingungen mit Natriumperiodat umgesetzt (Tabelle 31).  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Kontrollen dieser Oxidationsreaktionen belegten die Vollständigkeit der Umsetzung der Edukte **181** bzw. **183** nach zwei Stunden. Im Reaktionsgemisch waren neben den

Aminosäuren **224** bzw. **226** noch weitere Verbindungen enthalten, vermutlich die Formamide **227** bzw. **229**. Letztere wurden nicht isoliert, aber ein Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren dieser Versuche mit dem von **228** legen dieses nahe. Eine anschließende Umsetzung der Oxidationsprodukte von **181** bzw. **183** mit Natronlauge führte schließlich wieder zu einer Vereinheitlichung des Reaktionsprodukts, in dem die gewünschten  $\beta$ -Aminosäuren **224** bzw. **226** dann als einzig nachweisbare Produkte vorlagen.

Für die Isolierung der Aminosäuren **224-226** wurden die anorganischen Salze mittels Ionenaustauscher abgetrennt. Zur vollständigen Entsalzung musste jedoch noch eine Behandlung mit einem Anionenaustauscher nachgeschaltet werden, so dass die Aminosäuren in Form der Hydrochloride **230-232** erhalten wurden. Die Ausbeuten an isolierten Hydrochloriden **230-232** waren in allen Fällen annähernd quantitativ (Tabelle 31).

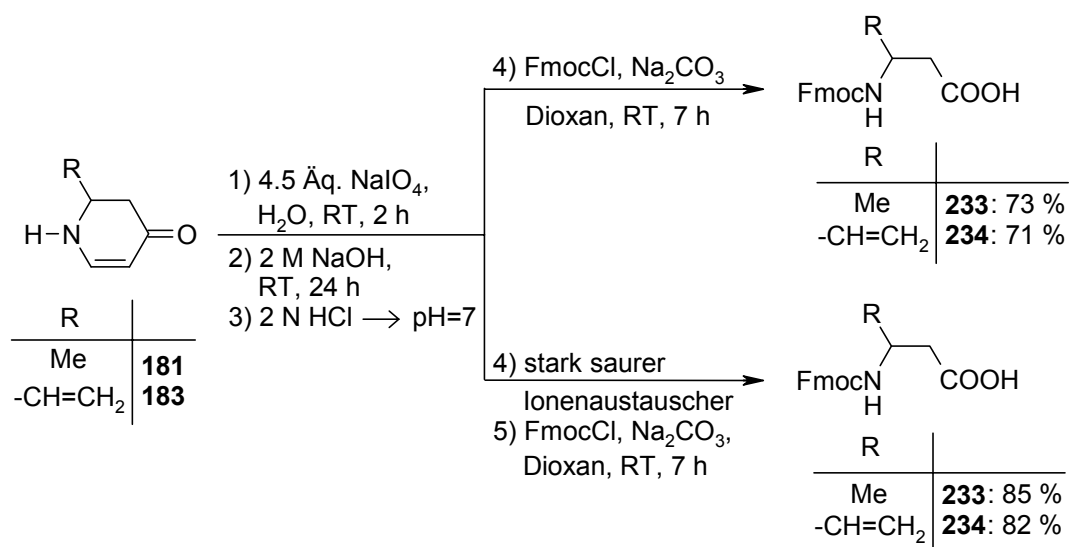
Das auf diese Weise isolierte Hydrochlorid **232** wies allerdings Spuren von Verunreinigungen auf, obwohl vor den Reinigungsschritten  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch keine unerwünschten Produkte zu beobachten waren. Offensichtlich waren bei der Isolierung von **232** mittels Ionenaustauscher in sehr geringem Umfang Nebenprodukte entstanden. Deshalb wurde noch eine Alternative für die Isolierung gesucht.

Die Abtrennung der anorganischen Salze durch Ionenaustauscher konnte umgangen werden, indem die Aminofunktion der Aminosäuren **224** bzw. **226** (Tabelle 31) mit Fmoc geschützt wurde. Die Produkte **233-234** waren dann mit einem organischen Solvens extrahierbar (Schema 65).

Bei der einfachsten Vorgehensweise zur Darstellung der Fmoc-geschützten Aminosäuren **233** bzw. **234** wurden die Reaktionslösungen aus den Umsetzungen der Dihydropyridone **181** bzw. **183**, die noch Natriumperodat und Natronlauge enthielten (Schema 65), nach Einstellung des pH-Wertes auf  $\sim 12$  (mittels Natriumcarbonat) mit einer Lösung von Fmoc-Chlorid in Dioxan versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat nach einer Reaktionsdauer von 7 Stunden und Reinigung der Reaktionsprodukte an Kieselgel wurden nun die Fmoc-geschützten  $\beta$ -Aminosäuren **233** bzw. **234** in guten Ausbeuten erhalten (73-71 %, Schema 65).

Diese Ausbeuten waren aber deutlich geringer als die bei der Reinigung mit Ionenaustauschern erzielten (93-95 % Ausbeute, Tabelle 31). Die Ursache hierfür dürfte in der Inhomogenität der Reaktionsmischung bei der Umsetzung mit FmocCl gelegen haben. Denn dabei lag wie schon bei der Umsetzung der Oxidationsprodukte der Dihydropyridone **181** bzw. **183** mit Natronlauge eine Suspension vor. Zur Einführung der Fmoc-Schutzgruppe wurde durch Natriumcarbonat-Zugabe die Salzfracht noch erhöht. Außerdem verringerte das Dioxan als Lösungsvermittler für FmocCl die Polarität der Mischung, womit das Lösevermögen für Salze noch zusätzlich abnahm und sich die Viskosität noch mehr erhöhte. Dies alles dürfte die etwas geringeren Ausbeuten bei Darstellung der Fmoc-geschützten  $\beta$ -Aminosäurederivate **233** bzw. **234** erklären. Diese Methode ist aber dennoch wertvoll, da Fmoc-geschützte  $\beta$ -Aminosäuren auf diese Weise, von Dihydropyridonen ausgehend, sehr zügig durch eine Eintopfreaktion zugänglich sind.

### Schema 65



Die Ausbeuten bei der Synthese der Fmoc-geschützten  $\beta$ -Aminosäuren **233** bzw. **234** konnten aber noch gesteigert werden, indem vor Umsetzung der entsprechenden freien Aminosäuren mit FmocCl die anorganischen Salze an einem stark sauren Ionenaustauscher abgetrennt wurden. Das Reaktionsgemisch war dann homogen und die erzielten Ausbeuten an den Fmoc-geschützten  $\beta$ -Aminosäuren **233** bzw. **234** waren sehr gut (82-85 %, Schema 65).

Insgesamt war es somit gelungen, eine effiziente Methode zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäurederivaten aus Dihydropyridonen zu entwickeln. Die Transformation ließ sich als Eintopfreaktion realisieren und verlief nahezu quantitativ. Zur Isolierung der Aminosäuren wurden unterschiedliche Verfahren entwickelt: Die freien Aminosäuren (**224-226**) können mittels Ionenaustauscher chromatographisch isoliert werden, die Ausbeuten sind dabei nahezu quantitativ (93-95 %, s. Tabelle 31). Es ist aber auch möglich, sie als Fmoc-geschützte Aminosäuren (**233** bzw. **234**) zu erhalten, mit sehr guten Ausbeuten isoliert (82-85 %, Schema 65).

Um die Anwendungsbreite der neuen Methode weiter auszuloten, waren höher substituierte Dihydropyridonderivate synthetisiert worden, wie bereits früher beschrieben, (s. Kapitel 4.2.2-4.2.4). Versuche zur Umsetzung dieser Dihydropyridone in  $\beta$ -Aminosäuren werden in den folgenden Kapitel beschrieben.

#### 4.3.2.2 Synthese von *N*-methylierten, $\beta$ -substituierten $\beta$ -Aminosäuren

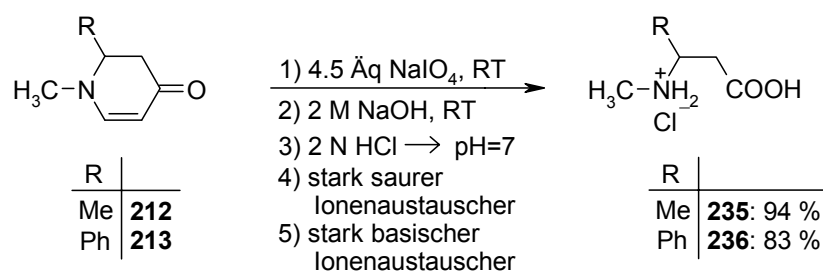
Die Transformation von *N*-substituierten Dihydropyridonen in entsprechende  $\beta$ -Aminosäuren war in mehrfacher Hinsicht interessant (Tabelle 32): Zum einen kann mit *N*-substituierten Derivaten untersucht werden, ob ein Wasserstoffsubstituent am Stickstoff von Dihydropyridonen für eine Umsetzung mit Natriumperiodat in  $\beta$ -Aminosäurederivate essentiell ist. Zum anderen unter synthetischen Aspekten: Aus *N*-substituierten Dihydropyridonen können *N*-monosubstituierte  $\beta$ -Aminosäuren gewonnen werden - und dies in einer sehr effizienten Weise, da *N*-substituierte Dihydropyridone wie **212-213** leicht aus Dihydropyridonen durch Substitution am Stickstoff gewonnen werden können, ohne dass aufwändige Schutzgruppentransformationen erforderlich wären (s. Kapitel 4.2.3 auf Seite 107). Deswegen schienen diese Umwandlungen (Tabelle 32) nach der oben beschriebenen Eintopfreaktion besonders interessant.

Bei der Umsetzung der Dihydropyridone **212** bzw. **213**, entsprechend der im Kapitel 4.3.2 (Seite 122) beschriebenen Methode mit Natriumperiodat und anschließend mit Natronlauge, bildeten sich in der Tat die Aminosäuren **235-236**

(Tabelle 32), wie  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Untersuchungen belegten. Im Fall der mit einem sterisch anspruchsvollen Resten substituierten Aminosäure **236** mussten nur die Reaktionszeiten - für die Oxidation und Hydrolyse - verlängert werden (Nr. 1-2, Tabelle 32). Durch zunehmenden sterischen Anspruch verringern sich offensichtlich die Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Schritte.

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohprodukts von **236** wies geringe Spuren einer nicht identifizierten Verbindung auf. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der mit sterisch weniger anspruchsvollen Resten substituierten Aminosäure **235** waren dagegen keine Verunreinigungen erkennbar.

**Tabelle 32:** Oxidation von *N*-methylierten 2-substituierten Dihydropyridonen **212-213** zu den  $\beta$ -Aminosäuren **235-236**:



Nr.	Lsm.	Reaktionszeit [h]		Ausbeute [%]	Produkt
		1) Oxidation	2) Hydrolyse		
1	Wasser	2	24	94	<b>235</b>
2	Wasser/THF = 2:1	22	65	83	<b>236</b>

Beide Aminosäuren, **235** und **236**, ließen sich nach Reinigung durch Kationen- und Anionenaustauschchromatographie in sehr guter Ausbeute isolieren (94 %, Nr. 1; 83 %, Nr. 2, Tabelle 32).

Damit war gezeigt, dass auch *N*- und  $\beta$ -substituierte  $\beta$ -Aminosäuren ausgehend von 4-Methoxypyridin (**61**) über Dihydropyridone zugänglich sind. Vorteile des Verfahrens sind die breite Variabilität der Stickstoffsubstituenten und der Reste der  $\beta$ -Substituenten der zu synthetisierenden  $\beta$ -Aminosäuren.

#### 4.3.2.3 Synthese von 2,3-disubstituierten $\beta$ -Aminosäuren

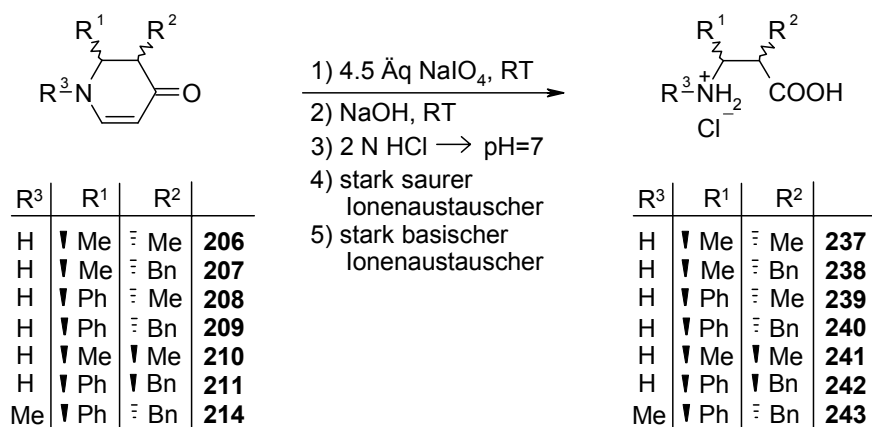
Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren aus Dihydropyridonen eröffnet auch einen Zugang zu 2,3-disubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren. Ausgehend von diastereomerenreinen Dihydropyridonen wären die entsprechenden  $\beta$ -Aminosäurederivate dabei auch in diastereomerenreiner Form zugänglich, sofern die Transformation ohne Epimerisierung verläuft. Die Anwendungsbreite der neuen Synthesemethode würde so erheblich erweitert. Auch unter mechanistischen Aspekten sind derartige Umsetzungen interessant, da auf diese Weise ermittelt werden kann, ob die Oxidation von Dihydropyridonen mit Natriumperiodat zu  $\beta$ -Aminosäuren über eine Enolform der Ketogruppe abläuft. Dies müsste sich in einer Epimerisierung des Stereozentrums in 3-Position äußern.

Um nun die Grenzen dieser Umsetzung weiter auszuloten, wurden Dihydropyridone mit sterisch sehr unterschiedlich anspruchsvollen Substituenten eingesetzt (Tabelle 33). Die Synthesen dieser Dihydropyridone **206-211** sowie **214** ist in den Kapiteln 4.2.2 (Seite 74) und 4.2.4 (Seite 108) beschrieben. Für die Umsetzung der Verbindungen **206-211** und **214** wurden zunächst die für **181-183** entwickelten Standardbedingungen angewendet (s. Kapitel 4.3.2.1, Seite 122), d.h. erst wurden die Dihydropyridone für zwei Stunden bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat umgesetzt und anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden mit Natronlauge behandelt. Der Reaktionsverlauf wurde  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch verfolgt. Dies zeigte eine starke Abhängigkeit dieser Umsetzungen vom sterischen Anspruch der Substituenten.

Die zweifach methylierten Dihydropyridone **206** und **210** wurden unter diesen o.g. Bedingungen (2 h für die Oxidation, 24 h für die Hydrolysereaktion) quantitativ zu den gewünschten Aminosäuren **237** und **241** umgesetzt (Nr. 1-2, Tabelle 33). Durch Abtrennung von Salzen mittels Ionenaustauscher ließen sich **237** und **241** in annähernd quantitativen Ausbeuten erhalten (je 94 %, Nr. 1-2, Tabelle 33). Bei keinem der Produkte gab es im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum Hinweise auf Epimerisierung. Für die Oxidation der Dihydropyridone **206** bzw. **210** ist somit eine Enolform mit einer 3,4-Doppelbindung als Zwischenstufe auszuschließen.

Zur Umsetzung der sterisch anspruchsvoller substituierten Dihydropyridone **207-209**, **211** und **214** mussten die Reaktionszeiten für die Oxidation wie für die Hydrolyse sukzessive verlängert werden: Für **207-208** waren 24 Stunden für die Oxidationsreaktion und 65 Stunden für die anschließende Hydrolysereaktion ideal (Nr. 3-4, Tabelle 33) - wie die  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Reaktionskontrolle ergab. In den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Rohprodukte waren auch nur geringe Spuren unerwünschter Verbindungen zu erkennen. Die Hydrochloride **238** bzw. **239** ließen sich dementsprechend nach Abtrennung von Verunreinigungen mittels Ionenaustauscher in sehr guten Ausbeuten erhalten (81 bzw. 83 %, Nr. 3-4, Tabelle 33). Auch bei diesen Umsetzungen fand keine Epimerisierung statt.

**Tabelle 33:** Synthese der 2,3-disubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren **237-242**:



Nr.	Edukt	$\text{R}^3$	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Reaktionsbedingungen		$ds^{\text{a)}}$ [%]	Ausbeute [%]	Produkt
					1) $\text{NaIO}_4$	2) $\text{NaOH}$			
1	<b>206</b>	H	Me	Me	2 h	24 h	> 99:1	94	<b>237</b>
2	<b>210</b>	H	Me	Me	2 h	24 h	> 99:1	94	<b>241</b>
3	<b>207</b>	H	Me	Bn	22 h	65 h	> 99:1	83	<b>238</b>
4	<b>208</b>	H	Ph	Me	22 h	65 h	> 99:1	81	<b>239</b>
5	<b>209</b>	H	Ph	Bn	65 h	65 h	87:13	57	<b>240<sup>b)</sup></b>
6	<b>211</b>	H	Ph	Bn	65 h	65 h	95:5	61	<b>242<sup>b)</sup></b>
7	<b>214</b>	Me	Ph	Bn	65 h	65 h	-	-	-

a) Das Diastereomerenverhältnis wurde  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch bestimmt.

b) Die Ausbeuteangabe bezieht sich auf beide Diastereomere.



Zur Oxidation der Dihydropyridone **209** und **211** mit sterisch besonders anspruchsvollen Resten waren noch deutlich längere Reaktionszeiten erforderlich (65 Stunden). Diesmal entstanden verschiedene Nebenprodukte und zudem in erheblichem Umfang. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit (118 h für die Oxidation, 137 h für die Hydrolysereaktion) ergab aber keine signifikante Veränderung der Zusammensetzung des Rohprodukts mehr. Dies ließ erkennen, dass das mangelhafte Ergebnis nicht an zu kurzen Reaktionszeiten lag. Jedenfalls waren auch die isolierten Ausbeuten an **240** bzw. **242** mit 57 bzw. 61 % (Nr. 5-6, Tabelle 33) deutlich geringer als bei den unter Nr. 1-4 beschriebenen Versuchen (81-94 % Ausbeute, Tabelle 33). Die Transformation der Dihydropyridone **209** und **211** war zudem teilweise von Epimerisierung begleitet. Diese Epimerisierung muss während der Oxidationsreaktion aufgetreten sein, denn die Umsetzung mit Natronlauge wurde unter den unter Nr. 3-4 (Tabelle 33) beschriebenen Bedingungen durchgeführt, die bei **207** und **208** zu keiner Epimerisierung geführt hatte. Auffälligerweise führte das *cis*-substituierte Dihydropyridon **211** (90 % *de* an **242**, Nr. 6, Tabelle 33) zu einem deutlich diastereomerenreineren Produkt als das *trans*-konfigurierte Derivat **209** (74 % *de* an **240**, Nr. 5, Tabelle 33).

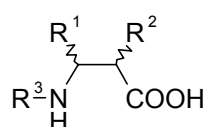
Auf Grund der mit **209** und **211** erzielten Ergebnisse war zu erwarten, dass die Überführung des Dihydropyridons **214** in die Aminosäure **243** womöglich noch schwieriger sein würde. Tatsächlich führte die Umsetzung von **214** unter den für **209** und **211** optimierten Bedingungen zu einem komplexen Produktgemisch (Nr. 7, Tabelle 33). Edukt war in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren des Rohprodukts nicht mehr nachzuweisen. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden die Reaktionstemperatur sowie der pH-Wert der Lösung variiert und in allen Fällen der Reaktionsverlauf  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch kontrolliert. Erhöhung der Reaktionstemperatur für die Oxidations- (60 °C) bzw. Verseifungsreaktion (60 °C) ergab keine Verbesserung. Ebenso wenig führten saure (Trifluoressigsäure, 0.15 M Lösung) bzw. basische (Diethylamin, 0.2 M Lösung) Reaktionsbedingungen bei jeweils unterschiedlichen Temperaturen (Raumtemperatur bzw. 60 °C) zu einem einheitlicheren Rohprodukt. In der Hoffnung, möglicherweise vorhandene Aminosäure **243** isolieren zu können, wurde das Reaktionsgemisch in der üblichen Weise einer Reinigung durch Ionenaustauschchromatographie unterzogen. Dies lieferte ein  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch nicht analysierbares Produktgemisch. Zur

weiteren Aufreinigung wurde das vorgereinigte Produktgemisch noch in 1 N Salzsäure und dann in 20 %igem Ammoniak gelöst und dabei jeweils mit Essigsäureethylester gewaschen. Auch dies führte nicht zum gewünschten Produkt **243**, noch gab es Hinweise darauf. Es schien deshalb nicht mehr aussichtsreich, weitere Versuche in diese Richtung zu unternehmen.

Damit wurden die Grenzen der Methode zur Synthese von mehrfachsubstituierten  $\beta$ -Aminosäuren aufgezeigt: Probleme treten bei Umsetzungen von sterisch sehr anspruchsvoll substituierten Dihydropyridonen auf. In solchen Fällen tritt Epimerisierung auf (Nr. 5-6, Tabelle 33) oder es entstehen gar komplexe Produktgemische (Nr. 7, Tabelle 33). Hervorragende Ergebnisse wurden dagegen bei Umsetzungen der sterisch weniger überladenen Dihydropyridone **206-208** und **210** erreicht (Nr. 1-4, Tabelle 33), die zu den Aminosäuren **237-239** und **241** in sehr guten Ausbeuten und in diastereomerenreiner Form führten.

## 4.4 Biologische Prüfung

Von  $\beta$ -Alanin ist bereits seit langem bekannt, dass es das GABA-uptake-Transportprotein GAT-3 mit einer für eine einfache Aminosäure guten Affinität und hohen Subtypenselektivität inhibiert<sup>[3]</sup>. Untersuchungen über die Struktur-Wirkungsbeziehung von  $\beta$ -Aminosäuren als Inhibitoren von GABA-uptake Transportern wurden bisher jedoch noch nicht publiziert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nun Methoden zur diversitätsorientierten Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren entwickelt, die es erlauben, eine Reihe von Testsubstanzen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster zu erhalten und entsprechende Untersuchungen zur Beziehung von Struktur und Affinität von  $\beta$ -Aminosäuren als GABA-uptake-Inhibitoren durchzuführen (Abbildung 20, Tabelle 34). Die Untersuchungen zu ihrer Hemmwirkung auf die GAT-1 bzw. GAT-3-Transporter sind im Folgenden beschrieben.



R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
H	S	H
S	S	H
H	S	S

S = Substituent

**Abbildung 20**

### 4.4.1 Durchführung und Auswertung

Die biologische Prüfung der Testverbindungen wurde mit einem im Arbeitskreis entwickelten Testsystem durchgeführt, welches auf der Basis subzellulärer Fraktionen aus dem Cortex und Hirnstamm von frisch geschlachteten Schweinen entwickelt wurde. Die Messung der Inhibition des GAT-1 vermittelten GABA-uptakes erfolgte, indem das entsprechend vorbereitete System einmal mit der Testsubstanz und [<sup>3</sup>H]GABA und in einem Referenzversuch nur mit [<sup>3</sup>H]GABA inkubiert wurde. Die Menge des aufgenommenen [<sup>3</sup>H]GABA wurde über ein Flüssigszintillationsverfahren bestimmt. Aus der verminderten Aufnahme des [<sup>3</sup>H]GABA im Versuch mit Testsubstanz im Vergleich zum Blindversuch ohne Testsubstanz ergibt sich die Hemmwirkung durch die zu untersuchende Substanz<sup>[120]</sup>.

Für die Testung der Inhibition des GAT-3 vermittelten GABA-uptakes wurde zusätzlich mit NNC 711, d.h. einer GAT-1 selektiven Substanz, vorinkubiert, um die Aufnahme durch GAT-1 zu hemmen und damit gezielt den durch GAT-3 vermittelten GABA-uptake zu erfassen<sup>[120]</sup>.

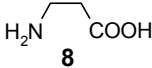
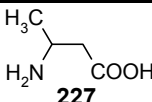
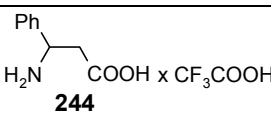
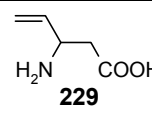
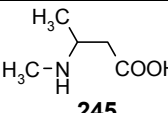
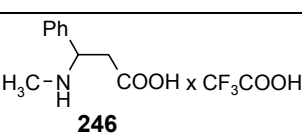
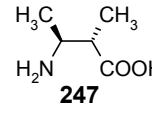
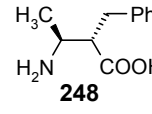
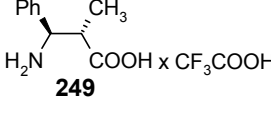
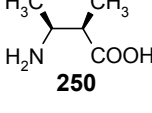
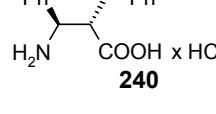
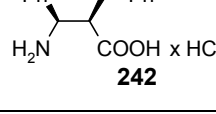
#### 4.4.2 Diskussion der Testergebnisse

Alle der in Tabelle 34 aufgeführten, substituierten  $\beta$ -Aminosäuren wiesen im Vergleich zu  $\beta$ -Alanin (**8**) eine geringere GAT-3-Selektivität auf. Kleine Veränderungen der Leitstruktur ergaben einen drastischen Abfall der Affinität. So führte die in **227** im Vergleich zu  $\beta$ -Alanin (**8**) zusätzlich enthaltene Methylgruppe zu einem Verlust der GAT-3-Selektivität. Weitere Methylgruppen in 2-Position bzw. am Stickstoff verringerten die Hemmwirkung bezüglich GAT-1 und GAT-3 erheblich (**245**, **247**, **250**). Auffallend ist die geringere Aktivität der *cis*-konfigurierten Aminosäure **250** im Vergleich zur *trans*-konfigurierten Verbindung **247**.

Von den mit lipophilen Resten substituierten Aminosäuren (**244**, **246**, **248**, **249**, **240**) ist das mit einem Phenyl- und einem Benzylrest substituierte Derivat **240** noch die potenteste. Die Verbindung **242** kann mit diesen Derivaten nur schlecht verglichen werden, da sie beim Testversuch in geringerer Konzentration eingesetzt wurde.

Wie aus den Ergebnissen der biologischen Prüfung von  $\beta$ -Aminosäuren als GABA-uptake Inhibitoren hervorgeht (Tabelle 34), führt eine Substitution von  $\beta$ -Alanin (**8**) mit Methyl-, Phenyl- oder Benzylsubstituenten zu einer erheblichen Verschlechterung der Affinität und Subtypenselektivität.

**Tabelle 34** : Ergebnisse der biologischen Testung:

Verbindung <sup>b)</sup>	IC <sub>50</sub> ± SEM	
	GAT-1	GAT-3
 8	IC <sub>50</sub> = 736.2 ± 142 µM	IC <sub>50</sub> = 10.61 ± 2.42 µM
 227	IC <sub>50</sub> = 32.06 ± 6.93 µM	IC <sub>50</sub> = 44.26 ± 5.40 µM
 244	1 mM: 82.7 % <sup>a)</sup>	1 mM: 59.6 % <sup>a)</sup>
 229	IC <sub>50</sub> = 84.33 ± 21.23 µM	IC <sub>50</sub> = 65.61 ± 32.50 µM
 245	IC <sub>50</sub> = 186.64 ± 41.10 µM	1 mM: 64.7 % <sup>a)</sup>
 246	1 mM: 75.2 % <sup>a)</sup>	1 mM: 60.0 % <sup>a)</sup>
 247	1 mM: 77.3 % <sup>a)</sup>	IC <sub>50</sub> = 327.34 ± 8.40 µM
 248	1 mM: 91.2 % <sup>a)</sup>	1 mM: 83.7 % <sup>a)</sup>
 249	1 mM: 93.6 % <sup>a)</sup>	1 mM: 51.7 % <sup>a)</sup>
 250	1 mM: 100 % <sup>a)</sup>	IC <sub>50</sub> = 1339.68 ± 275.54 µM
 240	240/242 = 87:3	1 mM: 58.4 % <sup>a)</sup>
 242	242/240 = 95:5	100 µM: 89.7 % <sup>a)</sup>

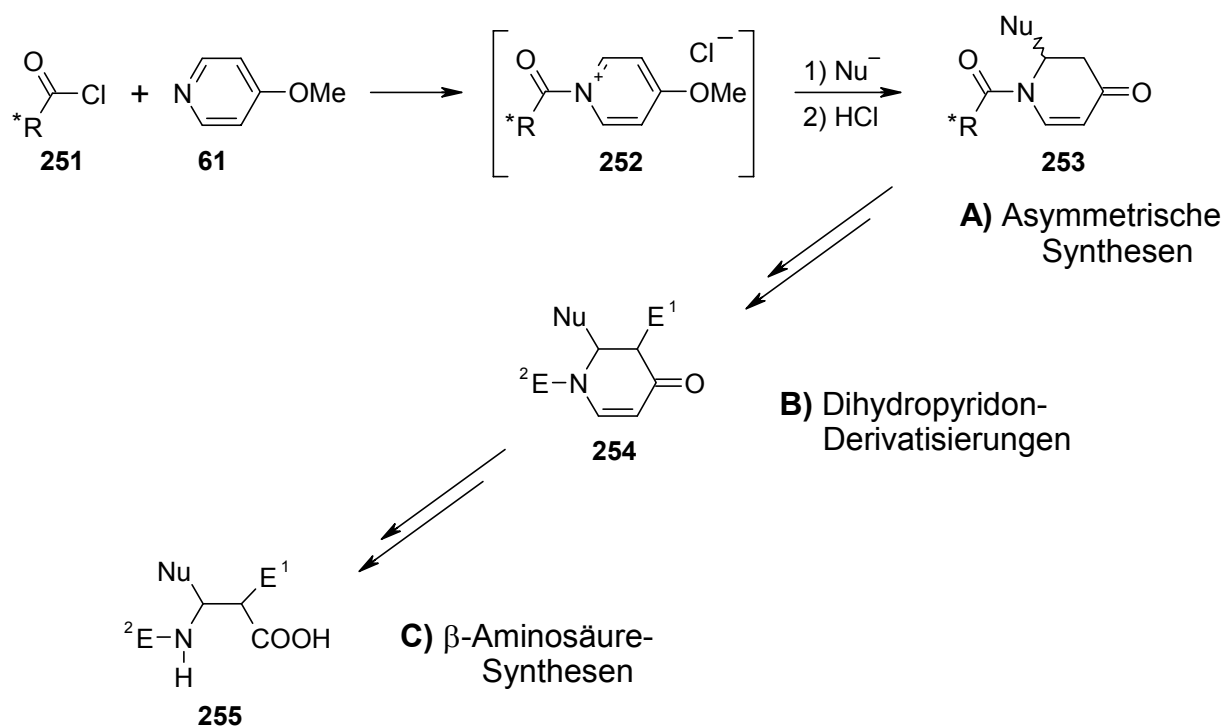
a) Bestimmung IC<sub>50</sub> nicht möglich; Angabe entspricht Prozent uptake gegenüber Kontrolle ohne Inhibitor.

b) Alle Verbindungen wurden als Racemate getestet.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen diversitätsorientierten, stereoselektiven Zugang zu  $\beta$ -Aminosäuren **255** zu entwickeln (Schema 66). Dieser sollte u.a. als Ausgangspunkt für Untersuchungen von  $\beta$ -Aminosäuren **255** als GABA-uptake-Inhibitoren dienen. Schlüsselbausteine waren hierbei die vielseitig substituierbaren Dihydropyridone **253**. Für deren asymmetrische Synthese wurden neue chirale Verbindungen **251** auf ihre Eignung als Auxiliare für Abfangreaktionen von *N*-Acylpyridiniumionen **252** mit Nukleophilen untersucht.

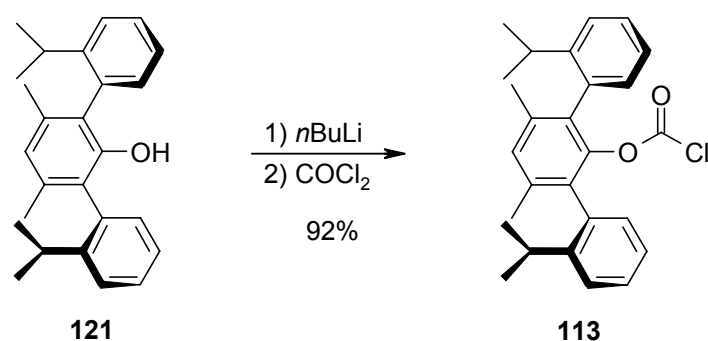
**Schema 66**



### A) Asymmetrische Synthesen

Als chirale Auxiliare zur asymmetrischen Gestaltung der Addition von Nukleophilen an *N*-Acylpyridiniumionen **252** wurden die chiralen,  $\text{C}_2$ -symmetrischen Terphenyl-derivate **113** und **129** gewählt. Die Synthese des Chloroformiats **113** gelang durch Deprotonierung des literaturbekannten Phenols **121** und nachfolgende Umsetzung mit Phosgen (92 % Ausbeute, Schema 67).

## Schema 67

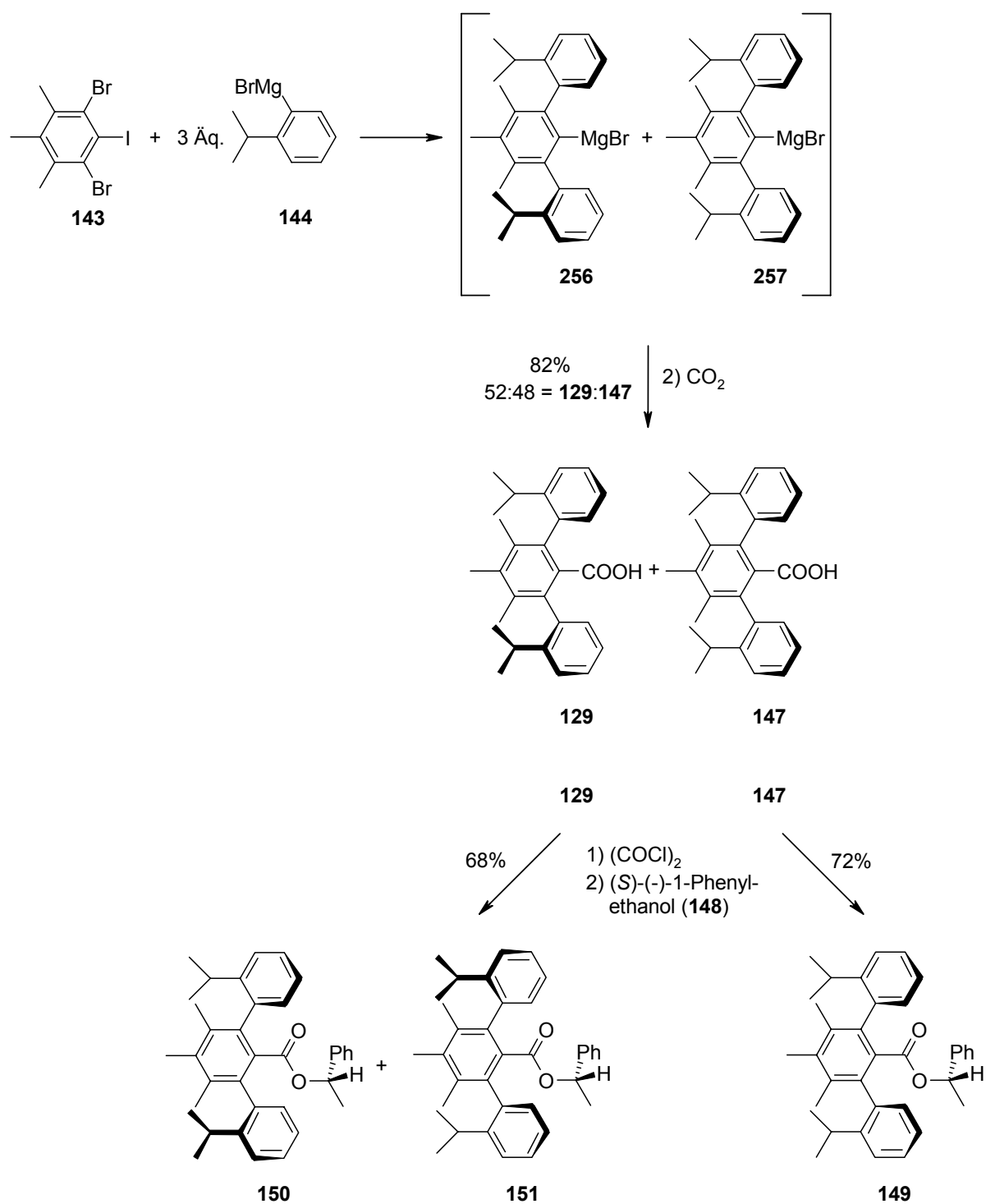


Die Carbonsäure **129** wurde durch Kupplung des Trihalogenids **143** mit dem Grignardreagens **144** und anschließender Carboxylierung der intermediären Terphenylgrignards **256** bzw. **257** mit Trockeneis in einer Eintopfreaktion erhalten (**129/147** = 52:48, 82 % Ausbeute, Schema 68). Die gewünschte chirale Säure **129** ließ sich von der *meso*-Säure **147** durch Derivatisierung mit dem chiralen Alkohol **148** unterscheiden. Die chirale Säure **129** führte zu diastereomeren Produkten, aus **147** entstand dagegen nur eine Verbindung.

Das Chloroformiat **113** wurde mit 4-Methoxypyridin (**61**) zum Pyridiniumion **153** umgesetzt (Schema 69). Anschließende Abfangreaktionen mit verschiedenen Grignardreagenzien ergaben die Dihydropyridone **154-157**. Diese bildeten sich zwar in guten Ausbeuten (78-80 %, Nr. 1-2, Tabelle 35), aber mit sehr schlechten Diastereoselektivitäten.

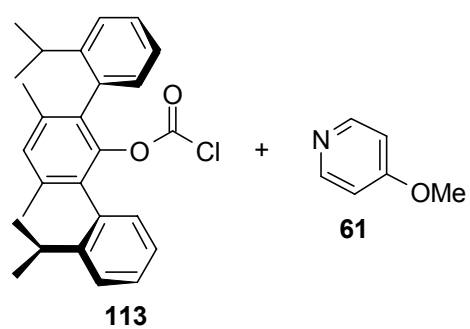
Dagegen ergaben Abfangreaktionen des *N*-Acylpyridiniumions **159** mit PhMgBr (Nr. 3, Tabelle 35) und mit Ph<sub>2</sub>CuCN(MgBr)<sub>2</sub> (Nr. 4, Tabelle 35) das entsprechende Phenyl-substituierte Dihydropyridon in hervorragender Diastereoselektivität. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nur ein Isomer nachweisbar, seine Konfiguration - **165** oder **166** - wurde aber nicht bestimmt. Mit dem *higher order* Cyanocuprat [Ph<sub>2</sub>CuCN(MgBr)<sub>2</sub>, Nr. 4, Tabelle 35] wurde es zudem in sehr guter und deutlich besserer Ausbeute (82 %) als mit PhMgBr gebildet (56 %, Nr. 3, Tabelle 35). Der Grund für die um Größenordnungen effizientere Übertragung der chiralen Information des Auxiliars in **159** gegenüber **153** dürfte durch die geringere Entfernung zum Pyridiniumrest in **159** im Vergleich zu **153** bedingt sein.

Schema 68

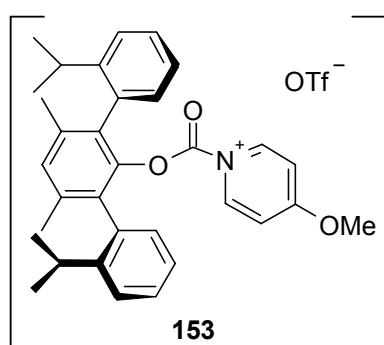




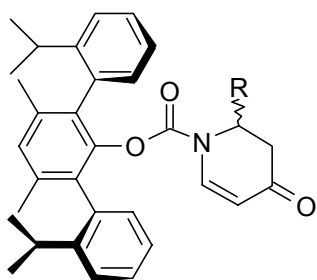
## Schema 69



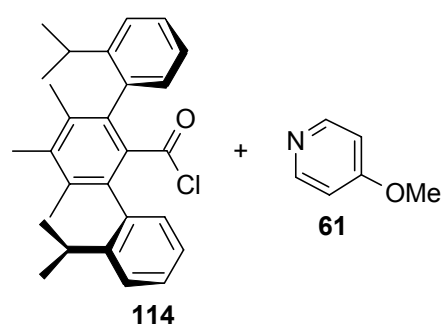
1) TMSOTf,  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



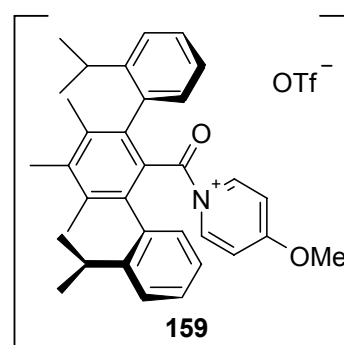
2) RMgBr  
3) 2 N HCl



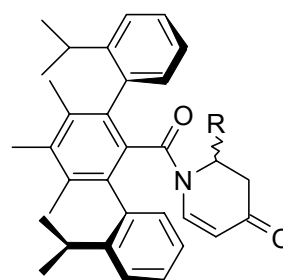
R	!	⋮
Me	<b>154</b>	<b>155</b>
Ph	<b>156</b>	<b>157</b>



1) TMSOTf,  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



2) RM  
3) 2 N HCl



R	!	⋮
Me	<b>161</b>	<b>162</b>
Et	<b>163</b>	<b>164</b>
Ph	<b>165</b>	<b>166</b>

Die Addition kleinerer Reste (Methyl, Ethyl, Nr. 5-6, Tabelle 35) an das *N*-Acylpyridiniumion **159**, die zu den Dihydropyridonen **161-164** führte, verlief jedoch mit schlechten Diastereoselektivitäten. Für solche Fälle scheint das Auxiliar **114** somit weniger geeignet. Hier könnte aber eine Variation der C<sub>2</sub>-symmetrischen Carbonsäure **129**, die wegen der flexiblen Synthese leicht zu realisieren wären, Abhilfe schaffen. Jedenfalls wurde mit der C<sub>2</sub>-symmetrischen Carbonsäure **129** eine interessante Auxiliarstruktur zur asymmetrischen Synthese von Dihydropyridonen gefunden.

**Tabelle 35** : Addition von Nukleophilen an die chiralen Pyridiniumionen **153** und **159**:

Nr.	Pyridiniumion	Metallorganyl	<i>ds</i> <sup>a)</sup>	Ausbeute [%] <sup>b)</sup>	Produkte <sup>c)</sup>
1	<b>153</b>	MeMgBr	65:35	78	<b>154+155</b>
2	<b>153</b>	MeMgBr	61:39	80	<b>156+157</b>
3	<b>159</b>	PhMgBr	>99:1	58	<b>165+166</b>
4	<b>159</b>	<b>Ph<sub>2</sub>CuCN(MgBr)<sub>2</sub></b>	<b>&gt;99:1</b>	<b>82</b>	<b>165+166</b>
5	<b>159</b>	Me <sub>2</sub> CuCN(MgBr) <sub>2</sub>	52:48	76	<b>161+162</b>
6	<b>159</b>	ZnEt <sub>2</sub>	52:48	30	<b>163+164</b>

a) Die Diastereomerenverhältnisse wurden aus <sup>1</sup>H NMR-Spektren bestimmt.

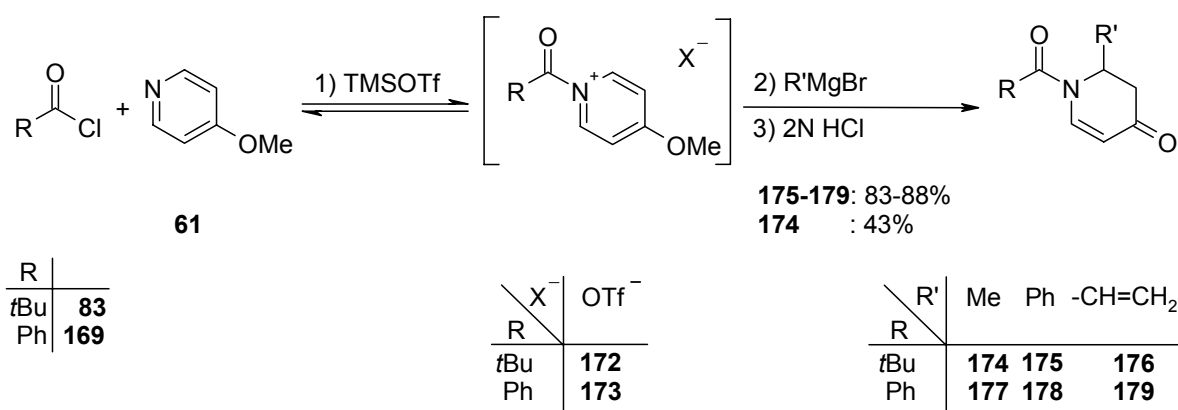
b) Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf beide Diastereomere.

c) Die relative Konfiguration der Produkte wurde nicht aufgeklärt.

## B) Dihydropyridon-Derivatisierungen

Als Vorstufen für unterschiedlichst substituierte β-Aminosäuren wurden entsprechend substituierte Dihydropyridonderivate synthetisiert (Schema 70, Schema 71). Der Schlüsselschritt zur Darstellung der Dihydropyridonderivate bestand in der Generierung der *N*-Acylpyridiniumionen **172** bzw. **173** und deren Abfangreaktion mit verschiedenen Grignardreagenzien. Die *N*-Acyl-geschützten Dihydropyridon-Derivate **174-179** wurden dabei in den meisten Fällen in sehr guten Ausbeuten erhalten (83-88 % Ausbeute für **175-179**, 43 % Ausbeute für **174**, Schema 70). Umsetzung der *N*-Benzoyl-Dihydropyridone **177-179** mit katalytischen Mengen Natriummethanolat (0.5 Äquivalente) führte zu den freien 2,3-Dihydropyridon-derivaten **181-183** (91-95 % Ausbeute, Schema 71). Diese wurden - wie auch die höher substituierten Analoga (Schema 71) - anschließend für die Synthese von β-Aminosäuren genutzt.

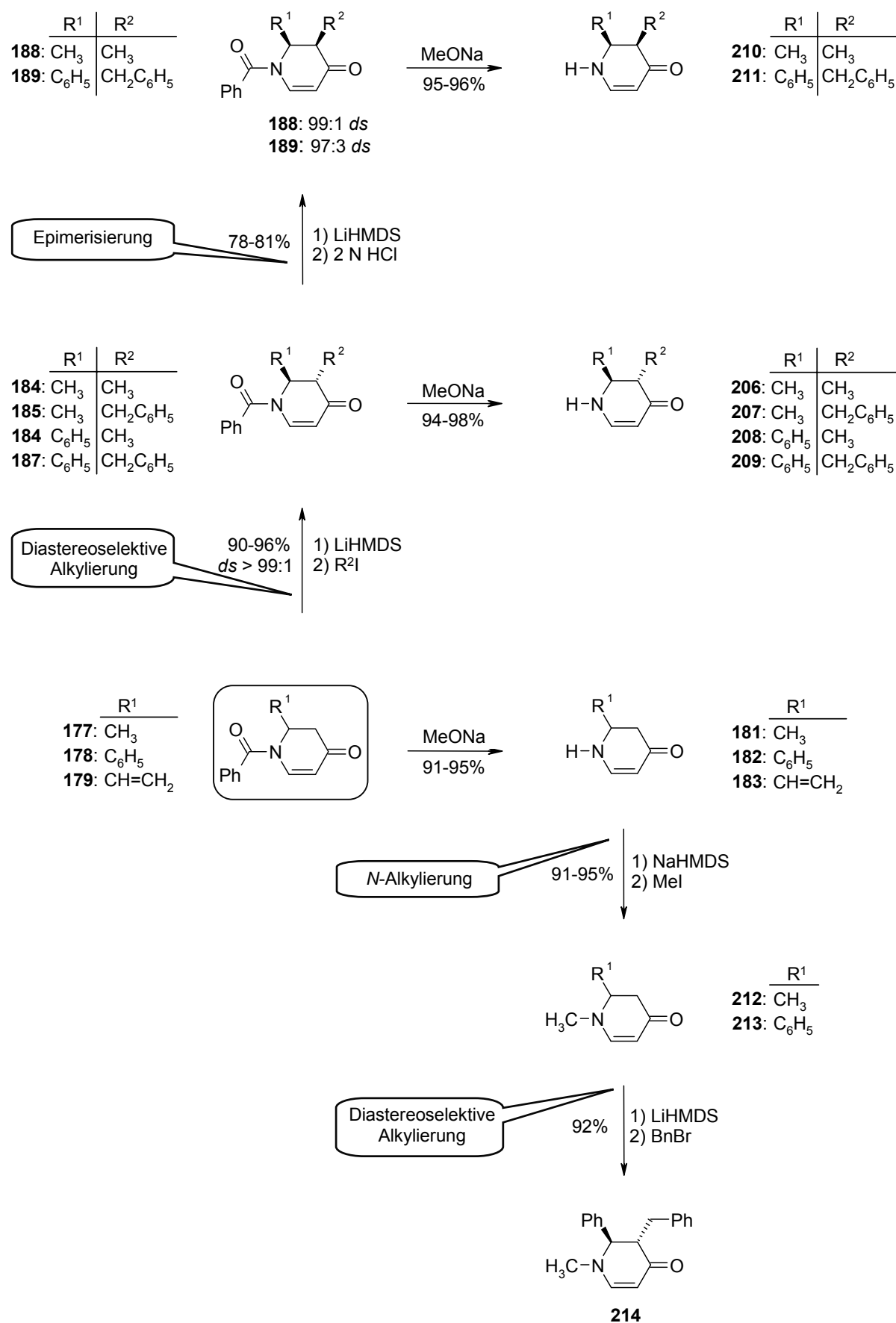
## Schema 70



Die 2,3-*trans*-disubstituierten Dihydropyridone **184-187** wurden durch Alkylierungen der Enolate von **177-178**, die hochdiastereoselektiv verliefen, erhalten (*ds* > 99:1, 90-96 % Ausbeute, Schema 71). <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch war für alle Derivate **184-187** nur ein Diastereomer, das *trans*-Diastereomer nachweisbar. Als bedeutsam stellte sich heraus, dass mit LiHMDS bei -78 °C nur an der 3-Position unsubstituierte Dihydropyridone (**177-178**) in ihre Enolate zu überführen waren - 2,3-disubstituierte Dihydropyridone (z.B. **184-187**) wurden dagegen bei -78 °C durch LiHMDS nicht deprotoniert. Als Ursache hierfür wurde eine zu geringe kinetische Acidität ausgemacht. Bei Raumtemperatur hingegen konnten die 2,3-*trans*-disubstituierten Dihydropyridone **184** bzw. **187** mit LiHMDS glatt in ihre Enolate überführt werden. Die anschließende Protonierung mit 2 N Salzsäure ergab die 2,3-*cis*-disubstituierten Dihydropyridone **188** bzw. **189** in hochdiastereomerenreiner Form (Schema 71). Für die hohen Diastereoselektivitäten beim Protonierungsschritt scheint Substratkontrolle die maßgebliche Ursache zu sein.

Als β-Aminosäurevorstufen wurden *N*-ungeschützte Dihydropyridonderivate benötigt. Dazu wurde die Benzoylgruppe von **184-187** bzw. **188-189** durch Umsetzung mit katalytischen Mengen Natriummethanolat (0.3-0.5 Äquivalente) bei 0 °C und möglichst kurzer Reaktionszeit (30-75 min) abgespalten. Dies führte in annähernd quantitativen Ausbeuten zu den Dihydropyridonen **206-211** (94-98 %, Schema 71), ohne dass Epimerisierung stattfand: <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch konnte für alle Derivate **206-211** nur ein Diastereomer nachgewiesen werden.

## Schema 71



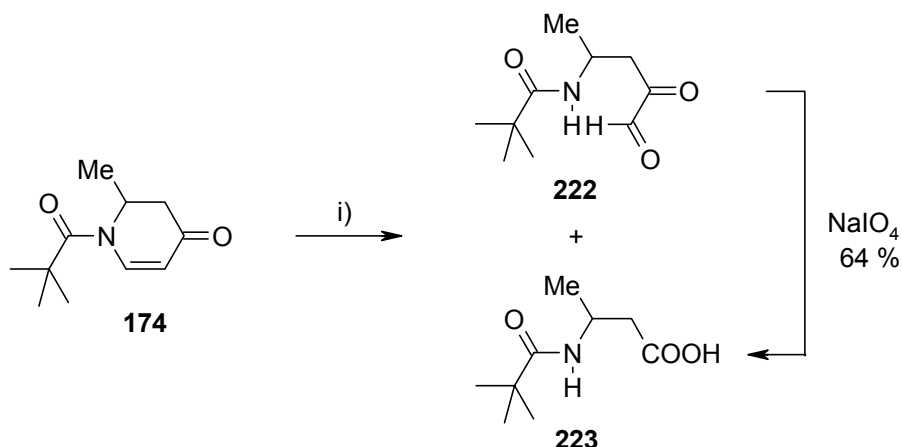
Die *N*-methylierten Dihydropyridone **212-213** waren nach Deprotonierung von **181-182** am Ring-Stickstoff und anschließende Umsetzung mit Methyljodid sehr gut zugänglich (91-94 % Ausbeute, Schema 71). Das trisubstituierte Dihydropyridon **214** wurde schließlich durch Benzylierung des Enolats von **213** in diastereomerenreiner Form erhalten (92 % Ausbeute, *ds* > 99:1, laut <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie).

Damit standen unterschiedlichst substituierte Dihydropyridone zur Verfügung, die anschließend, wie im Folgenden beschrieben, zu  $\beta$ -Aminosäurederivaten umgesetzt werden.

### C) Synthese von $\beta$ -Aminosäuren

Versuche zur Oxidation des *N*-Pivaloyl-geschützten Dihydropyridons **174** mit einer Reihe von Oxidationsmitteln führte stets zu einem Gemisch bestehend aus dem  $\beta$ -Aminosäurederivat **223** und dem Glyoxalderivat **222**. Letzteres entstand meist sogar als Hauptprodukt (Nr. 1-4, Tabelle 36, ließ sich mit Natriumperodat jedoch weiter zum  $\beta$ -Aminosäurederivat **223** umsetzen (64 % Ausbeute, Tabelle 36). Mit Natriumperodat ließ sich die Umsetzung, ausgehend von Dihydropyridon **174**, auch in einem Schritt realisieren und **223** sich dabei mit der besten Ausbeute erhalten (64 % Ausbeute, Nr. 6, Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Oxidation des *N*-Pivaloyl-geschützten Dihydropyridons **174** zum  $\beta$ -Aminosäurederivat **223**:

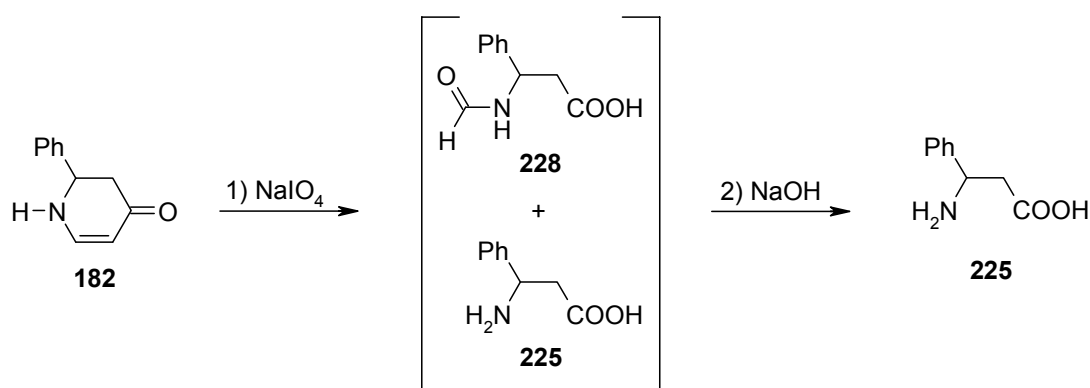


i) Verwendete Oxidationsmittel:

Nr.	Oxidationsbedingungen	Ausbeute [%]	
		<b>222</b>	<b>223</b>
1	KMnO <sub>4</sub>	17	12
2	KMnO <sub>4</sub> /NaIO <sub>4</sub>	43	7
3	OsO <sub>4</sub> /NaIO <sub>4</sub>	69	10
4	RuCl <sub>3</sub> /NaIO <sub>4</sub> , 5 h	66	5
5	RuCl <sub>3</sub> /NaIO <sub>4</sub> , 13 h	32	36
6	NaIO <sub>4</sub>	8	64

Die Umsetzung des Dihydropyridons **182** mit Natriumperiodat führte unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur) zur freien Aminosäure **225** und zum Formamid **228**, die in Konkurrenzreaktionen gebildet wurden, wie aus <sup>1</sup>H NMR-spektroskopischen Untersuchungen hervorging (Schema 72). Anschließende Umsetzung des Oxidationsgemischs mit Natronlauge führte zu der gewünschten Aminosäure **225** als einheitlichem Endprodukt, wie sich <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch belegen ließ. Die Verbindung **225** wurde nach Abtrennung von Salzen an einem sauren und einem basischen Ionenaustauscher in annähernd quantitativer Ausbeute als Hydrochlorid **231** isoliert (93 %, Schema 73).

## Schema 72

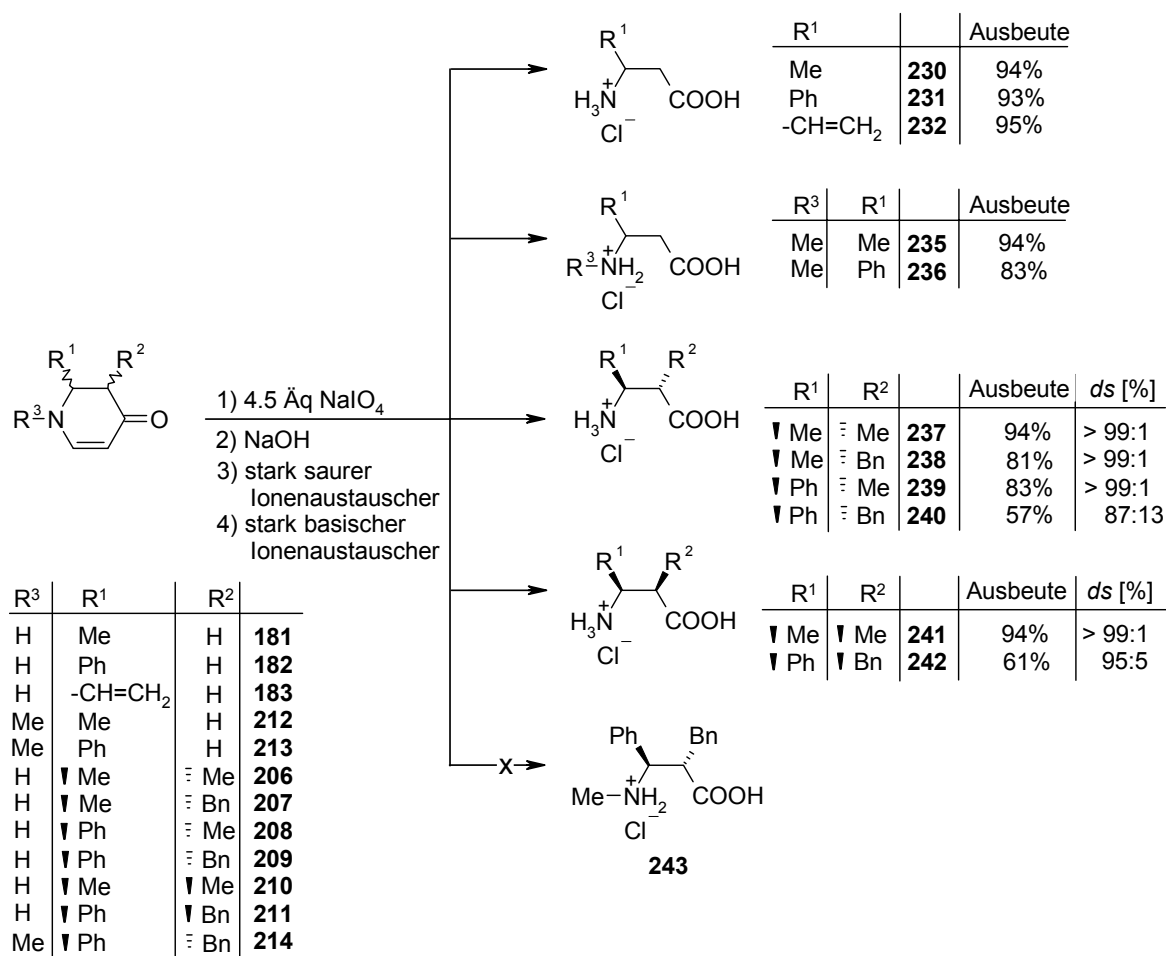


Um die Grenzen dieser neuen Methode etwas auszuloten, wurden im Weiteren die Dihydropyridone **181-183**, **212-213**, **206-211** sowie **214** erwähnter Oxidations- und Hydrolysesequenz unterzogen. Die  $\beta$ -substituierten  $\beta$ -Aminosäuren **230-232** und die entsprechenden *N*-methylierten Derivate **235-236** ließen sich auf diese Weise in den meisten Fällen in annähernd quantitativen Ausbeuten erhalten (83-94 %, Schema 73).

Auch die diastereomerenreinen Dihydropyridone **206-211** konnten zu den  $\beta$ -Aminosäuren **237-242** umgesetzt werden (Schema 73). Die Aminosäuren **237-239** sowie **241** wurden dabei in diastereomerenreiner Form gebildet - wie  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch gezeigt wurde. Nur mit den sterisch sehr anspruchsvoll substituierten Dihydropyridonen **209** bzw. **211** verlief die Umsetzung zu den Aminosäuren **240** und **242** unter teilweiser Epimerisierung. Das *cis*-konfigurierte Dihydropyridon **211** führte dabei zu einem diastereomerenreineren Produktgemisch, als dies für das *trans*-Isomer **209** der Fall war.

Das dreifach substituierte Dihydropyridon **214** war für eine Überführung in die Aminosäure **243** aber offensichtlich sterisch zu überfrachtet, denn alle Versuche in diese Richtung schlugen fehl (Schema 73). Damit war die Grenze der Anwendbarkeit der neuen Methode zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren erreicht.

## Schema 73



Bei der biologischen Prüfung zeigten aber alle der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Aminosäuren eine geringere Potenz als GABA-uptake-Inhibitoren als die Grundstruktur  $\beta$ -Alanin. Davon unabhängig hat das neue, diversitätsorientierte Konzept zur Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren mit den vorgelegten Ergebnissen aber auf jeden Fall seine Leistungsfähigkeit bewiesen und ist sicher eine gute Grundlage für künftige, weitergehende Struktur-Wirkungs-Untersuchungen.



## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Nr. 512). Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

IR-Spektren: FT-IR Spektrometer 1600 und Paragon 1000 (Fa. Perkin Elmer). Die Aufnahme der Spektren erfolgte von Feststoffen als KBr-Pressling, die von Ölen als Film zwischen NaCl-Platten.

Optische Drehung: Polarimeter 241 MC (Fa. Perkin-Elmer).

NMR-Spektren: JNMR-GX 400 (400 MHz) sowie JNM-ECP 500 (500 MHz) (Fa. Jeol). Es wurde TMS als interner Standard verwendet. Die Nachbearbeitung der Spektren erfolgte mit der NMR-Software NUTS, D2 Version 5.097, Fa. Acorn NMR, 1995.

Massenspektren: Mass Spectrometer 5989 A mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett-Packard). LC-MS/MS-Massenspektrometer API 2000 (Fa. Applied Biosystems). Hochauflösende Massenspektren (HRMS): Mstation 700 (Jeol).

CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus) und Vario EL (Fa. Elementar).

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck). Die Substanzen wurden an Hand von UV-Löschung (254 nm) detektiert, oder durch Verwendung eines Cer-(IV)-Ammoniummolybdat-Tauchreagenzes (5 %  $(\text{NH}_4)_x\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  und 0.2 %  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , gelöst in 5 % wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Des Weiteren wurde ein Ninhydrintauchbad (0.3 g Ninhydrin in 100 ml Butanol und 3 ml Eisessig) zum Nachweis von Aminen verwendet. Der Nachweis von organischen Stickstoffverbindungen erfolgt mit einem Tauchbad mit Dragendorffs Reagens (0.085g bas. Bismutnitrat und 2 g KI in 109 ml Wasser und 21 ml Eisessig).

Säulenchromatographie: Flash-Chromatographie auf Kieselgel 60; (Korngröße 0.040 – 0.063 mm Fa. Merck). Die angegebenen Mischungsverhältnisse geben Volumenanteile wieder.

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle Reagenzien waren von handelsüblicher Qualität. Für die Reaktionen wurden getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet. DME, THF, Ether,  $\text{NEt}_3$ , 1,4-Dioxan, Toluol und Benzol wurden in Umlaufapparaturen über Na mit Benzophenon als Indikator absolutiert und bei Bedarf frisch destilliert. Dichlormethan, DMF und Acetonitril wurden über Calciumhydrid absolutiert, die Trocknung von Methanol erfolgte mittels Magnesium. Lösungsmittel für chromatographische Zwecke wurden zur Reinigung destilliert.

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, sofern nicht anders beschrieben, unter trockenem Stickstoff als Schutzgas unter Einsatz von Schlenktechniken durchgeführt.

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### **AAV 1: Synthese von Säurechloriden:**

Zur Säure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 1.05 Äquivalente Oxalylchlorid und 1 Tropfen DMF gegeben. Nach 1 h wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand im angegebenen Lösungsmittel gelöst.

### **AAV 2: Generierung von *N*-Acylpyridiniumtriflaten unter homogenen Bedingungen sowie deren anschließende Abfangreaktion mit Metallorganylan:**

Zur Lösung des Säurehalogenids in Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur 1.0 Äquivalente des jeweiligen Pyridins gegeben. Nach 5 min Rühren wurden 1.0 Äquivalente des entsprechenden Trialkylsilyltriflats zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz gegebenenfalls im Hochvakuum zur Trockene eingengt (1 h) und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Die Lösung wurde auf die angegebene Temperatur abgekühlt und mit der metallorganischen Verbindung langsam versetzt. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit wurde 2 M Salzsäure zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie.

### **AAV 3: Generierung von *N*-Acylpyridiniumhalogeniden unter homogenen Bedingungen sowie deren anschließende Abfangreaktion mit Metallorganylan:**

Die Lösung des Säurehalogenids in Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur mit 1.0 Äquivalenten des jeweiligen Pyridins versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde auf die angegebene Temperatur gekühlt und die metallorganische Verbindung langsam zugegeben. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit wurde mit 2 M Salzsäure gequenchet, auf Raumtemperatur erwärmt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie.

**AAV 4: Generierung von *N*-Acylpyridiniumtriflaten unter heterogenen Bedingungen sowie deren anschließende Abfangreaktion mit Metallorganylanen:**

Zur Lösung des Säurehalogenids im jeweils angegebenen Lösungsmittel wurden bei Raumtemperatur 1.0 Äquivalente des jeweiligen Pyridins gegeben. Nach 5 min Rühren wurden 1.0 Äquivalente des entsprechenden Trialkylsilyltriflats zugetropft und für 2 Stunden bei -78 °C gerührt (falls nicht anders angegeben). Anschließend wurde die metallorganische Verbindung bei der angegebenen Temperatur langsam zugegeben. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit wurde mit 2 M Salzsäure gequenchet, auf Raumtemperatur erwärmt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie.

**AAV 5: Generierung von *N*-Acylpyridiniumhalogeniden unter heterogenen Bedingungen sowie deren anschließende Abfangreaktion mit Metallorganylanen:**

Zur Lösung der Säurehalogenide im jeweils angegebenen Lösungsmittel wurden bei Raumtemperatur 1.0 Äquivalente des jeweiligen Pyridins gegeben und bei -78 °C für 2 Stunden gerührt (falls nicht anders angegeben). Anschließend wurde die metallorganische Verbindung bei der angegebenen Temperatur langsam zugetropft. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit wurde mit 2 M Salzsäure gequenchet, auf Raumtemperatur erwärmt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie.

**AAV 6: Synthese von *higher order Cyanocupraten* (RMgX)<sub>2</sub>CuCN**

Eine Suspension von CuCN in THF wurde bei -78 °C mit einer Lösung des Metallorganyls in THF versetzt und für weitere 45 min gerührt, während dessen man den Ansatz langsam auf Raumtemperatur kommen ließ. Es entstand eine farblose Suspension.

**AAV 7: Generierung von *N*-Acylpyridiniumsalzen von Chloroformiaten sowie deren anschließende Abfangreaktion mit Metallorganylen:**

Zu einer auf -30 °C gekühlten Lösung von 4-Methoxypyridin (**61**) im jeweils angegebenen Lösungsmittel wurde eine Lösung von 1.0 Äquivalenten des Chloroformiats **113** im jeweils angegebenen Lösungsmittel gegeben. Gegebenenfalls wurden anschließend 1.0 Äquivalente TMSOTf zugetropft. Nach 30 min wurde für 1 h auf -78 °C gekühlt und mit einer Grignardlösung versetzt. Nach der jeweils angegebenen Reaktionszeit wurde mit 2 M Salzsäure gequencht, auf Raumtemperatur erwärmt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie.

**AAV 8: Alkoholyse von *N*-Acyldihydropyridonen mit stöchiometrischen Mengen Natriummethanolat:**

Eine Lösung des Dihydropyridons in Methanol wurde mit einer Lösung von 3.5 Äquivalente Natriummethanolat in Methanol versetzt und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in NaCl-Lösung und EtOAc gelöst und 7 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9.5:0.5).

**AAV 9: Alkoholyse von *N*-Acyldihydropyridonen mit katalytischen Mengen Natriummethanolat:**

Eine Lösung des Dihydropyridons in Methanol wurde mit einer Lösung von katalytischen Mengen Natriummethanolat in Methanol versetzt und bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit 2 N HCl neutralisiert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in NaCl-Lösung und EtOAc gelöst und 7 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie mit (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9.5:0.5).

**AAV 10: Alkylierung von Enolaten unter Erwärmung auf RT:**

Zur Lösung des Ketons in THF wurde bei -78 °C mit LiHMDS gegeben. Nach 1 h wurde mit 3.0 Äquivalenten Alkylhalogenid versetzt, das Kühlbad entfernt und für 2 h gerührt. Es wurde mit ges. NaCl-Lösung gequenchet, mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen im Vakuum erfolgte die Reinigung durch Säulenchromatographie.

**AAV 11: Alkylierung von Enolaten bei -78 °C:**

Zur Lösung des Ketons in THF wurde bei -78 °C mit LiHMDS gegeben. Nach 1 h wurde mit 3 Äquivalenten Alkylhalogenid versetzt und für 24 h gerührt. Es wurde mit ges. NaCl-Lösung gequenchet und nach Auftauen auf RT mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie gereinigt.

**AAV 12: N-Alkylierung von Dihydropyridonen:**

Zur Lösung des Dihydropyridons in THF wurde bei -78 °C mit NaHMDS gegeben. Nach 1 h wurde mit 2.0 Äquivalenten Alkylhalogenid versetzt, das Kühlbad entfernt und für 2 h gerührt. Anschließend wurde mit 2 N NaOH gequenchet und 5 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9.5:0.5) gereinigt.

**AAV 13: Synthese von N-Fmoc-geschützten β-Aminosäuren:**

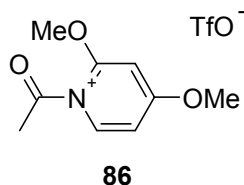
Eine Lösung des Dihydropyridons in Wasser wurde mit 4.5 Äquivalenten NaIO<sub>4</sub> versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Auf Zugabe einer konzentrierten NaOH-Lösung (Endkonzentration 2 M NaOH) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde mit 6 N HCl-Lösung neutralisiert und auf einen stark sauren Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) aufgetragen. Der Ionenaustauscher wurde mit bidestilliertem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral war, dann wurde die Aminosäure mit 20 %iger NH<sub>3</sub>-Lösung eluiert. Das Eluat wurde durch Gefriertrocknung eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer 10 %igen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von FmocCl in Dioxan versetzt. Nach 7 h Rühren wurde der Ansatz unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 6 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc) gereinigt.

**AAV 14: Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren:**

Eine Lösung des Dihydropyridons in Wasser wurde mit 4.5 Äquivalenten  $\text{NaIO}_4$  versetzt und für die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Auf Zugabe einer konzentrierten  $\text{NaOH}$ -Lösung (Endkonzentration 2-3 M  $\text{NaOH}$ ) wurde für die jeweils angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde mit 6 N  $\text{HCl}$ -Lösung neutralisiert und auf einen stark sauren Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) aufgetragen. Der Ionenaustauscher wurde mit bidest. Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral war, dann wurde die Aminosäure mit 20 %iger  $\text{NH}_3$ -Lösung eluiert. Das Eluat wurde durch Gefriertrocknung eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und auf einen stark basischen Ionenaustauscher aufgetragen (Amberlite IR 410). Das Harz wurde mit bidest. Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutral war, dann wurde das Produkt mit 1 N  $\text{HCl}$  eluiert. Durch Einengen des Eluates im Vakuum wurden die Aminosäuren als Hydrochloride erhalten.

### 6.3 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

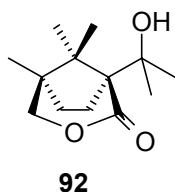
#### <sup>1</sup>H NMR-Messung von *in situ* generiertem 1-Acetyl-2,4-dimethoxypyridinium-trifluormethansulfonat (**86**)



Zu einer Lösung von 16 mg (14  $\mu$ l, 0.20 mmol) Acetylchlorid (**84**) und 28 mg (0.20 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) in 2.0 ml  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 36  $\mu$ l (0.20 mmol) TMSOTf gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz in ein ausgeheiztes NMR-Rohr überführt und unverzüglich <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch untersucht. Die <sup>1</sup>H NMR Daten sprachen dafür, dass das *N*-Acylpyridiniumion **86** bei RT zu 82 % vorlag.

**86**: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , RT):  $\delta$  = 2.84 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 4.21 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-O-C=N}$ ), 4.35 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-O-C-(CH)}_2\text{-N}$ ), 6.88 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H,  $\text{HC-C(OCH}_3\text{)=N}$ ), 7.00 (dd,  $J$  = 7.8/2.4 Hz, 1 H,  $\text{HC-CH=N}$ ), 8.39 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H,  $\text{HC=N}$ ).



**(1*S*,5*R*)-1-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (92)**

**A)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) (1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 67 mg (44 µl, 0.53 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde nach **AAV 2** in 2.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 70 mg (0.50 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und 153 mg (115 µl, 0.50 mmol) TiPSOTf umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500 µl (1.50 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 8:2) ergab 93 mg (82 %) **92**.

**92:** Farblose Kristalle, Smp.: 81-82 °C. - DC:  $R_f = 0.30$  (PE/EtOAc, 7:3). -  $[\alpha]_D^{20} = +31.9$  ( $c = 0.93$ , CHCl<sub>3</sub>). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.82$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.07 (ddd,  $J = 14.9/10.0/6.3$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 (ddd,  $J = 14.9/11.7/5.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.86 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 4.02 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>O). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3525$  cm<sup>-1</sup>, 2942, 1715. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 227 [M<sup>+</sup>+1] (2), 226 (12), 209 (2), 198 (100), 166 (12), 141 (7). - C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (226.32 g/mol): ber. C 68.99, H 9.80; gef. C 68.76, H 9.73.

**B)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) (1*S*,5*R*)-Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 129 mg (56 µl, 0.6 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde nach **AAV 5** in 5.0 ml Toluol mit 70 mg (0.50 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500 µl (1.50 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 113 mg (95 %) **92**.

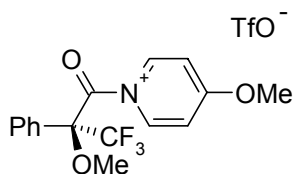
**C)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 67 mg (44 µl, 0.53 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde nach **AAV 4** in 2.5 ml Toluol mit 70 mg (0.50 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und 111 mg (90 µl, 0.5 mmol) TMSOTf umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500 µl (1.50 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 2 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 54 mg (48 %) **92**.

**D)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 67 mg (44 µl, 0.53 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde nach **AAV 2** in 1.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 70 mg (0.50 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) und 153 mg (115 µl, 0.5 mmol) TMSOTf umgesetzt. Alkylierung erfolgte für 2 h bei -78 °C mit (MeMgBr)<sub>2</sub>CuCN (dargestellt nach **AAV 6** aus 134 mg (1.5 mmol) CuCN in 1.0 ml THF und 1.0 ml (3 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 57 mg (50 %) **92**.

**E)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 67 mg (44 µl, 0.53 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde nach **AAV 3** in 1.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 70 mg (0.50 mmol) 2,4-Dimethoxypyridin (**70**) umgesetzt. Alkylierung erfolgte für 2 h bei -78 °C mit (MeMgBr)<sub>2</sub>CuCN (dargestellt nach **AAV 6** aus 134 mg (1.5 mmol) CuCN in 1.0 ml THF und 1.0 ml (3 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 88 mg (77 %) **92**.

**F)** Das Säurechlorid **57b** wurde nach **AAV 1** aus 106 mg (0.50 mmol) Trimethyl-2-oxo-3-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-1-carbonsäure (**57a**) in 3.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 66.7 mg (44 µl, 5.525 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. **57b** wurde in 2.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 111 mg (90 µl, 0.50 mmol) TMSOTf versetzt und nach 1 h bei Raumtemperatur auf -78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 500 µl (1.50 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF wurde für 1 h bei -78 °C gerührt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 92 mg (81 %) **92**.

**$^1\text{H}$  NMR-Messung von *in situ* generiertem 4-Methoxy-1-[(*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]pyridiniumtrifluormethansulfonat (**96**)**

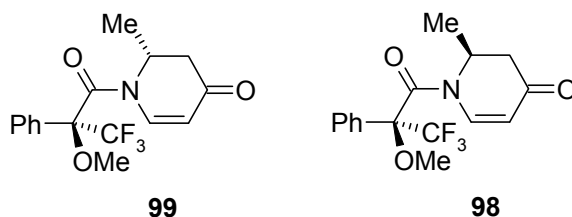


**96**

Zu einer Lösung von 25 mg (19  $\mu\text{l}$ , 0.10 mmol) (*S*)-Mosher's Säurechlorid (**94**) (98 %*ee*) und 11 mg (0.10 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 1.0 ml  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 18  $\mu\text{l}$  (0.10 mmol) TMSOTf gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz in ein ausgeheiztes NMR-Rohr überführt und unverzüglich  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht. Das *N*-Acylpyridiniumion **96** lag bei  $-78^\circ\text{C}$  zu 75 % vor.

**96**: 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $-60^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 3.70 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}-\text{CO}$ ), 4.23 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CO}-\text{Py}$ ), 7.29-7.58 (m, 7 H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ , 2 x  $\text{HC}=\text{C}-\text{OCH}_3$ ), 9.07 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H, 2 x  $\text{HC}=\text{N}$ ).

**(2*R*)-2-Methyl-1-[(2*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (**99**) und (2*S*)-2-Methyl-1-[(2*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (**98**)**



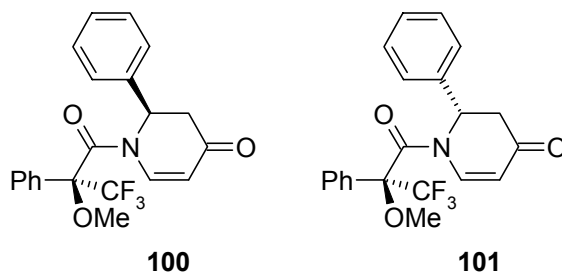
**99**

**98**

Nach **AAV 2** wurden 25 mg (0.22 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 41  $\mu\text{l}$  (0.22 mmol) (*S*)-Mosher's Säurechlorid (**94**) (98 %*ee*) und 39  $\mu\text{l}$  (0.22 mmol) TMSOTf in 2.2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 217  $\mu\text{l}$  (0.65 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 1 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 64:36 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 60 mg (85 %) **99** und **98** als Diastereomerengemisch (64:36,  $^1\text{H}$  NMR).

**98** und **99** als Diastereomerengemisch (64:36): Farblose Flüssigkeit. - DC:  $R_f = 0.55$  (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (d,  $J = 6.6$  Hz,  $0.64 \times 3$  H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ),  $1.28$  (d,  $J = 7.8$  Hz,  $0.36 \times 3$  H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ),  $2.33$  (d,  $J = 16.6$  Hz,  $0.36 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.39$  (d,  $J = 16.8$  Hz,  $0.64 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.68$  (dd,  $J = 16.6/6.6$  Hz,  $0.36 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.79$  (dd,  $J = 16.8/6.6$  Hz,  $0.64 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.69$  (s,  $0.64 \times 3$  H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.70$  (s,  $0.36 \times 1$  H,  $\text{OCH}_3$ ),  $5.02$  (d,  $J = 8.4$  Hz,  $0.36 \times 3$  H,  $=\text{CH-CO}$ ),  $5.05\text{-}5.30$  (m,  $0.64 \times 1$  H,  $=\text{CH-CO}$ ,  $1$  H,  $\text{CH-CH}_3$ ),  $7.28$  (d,  $J = 8.3$  Hz,  $0.64 \times 1$  H,  $=\text{CH-N}$ ),  $7.34\text{-}7.53$  (m,  $5$   $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ),  $7.57$  (d,  $J = 8.4$  Hz,  $0.36 \times 1$  H,  $=\text{CH-N}$ ); (Diastereomerenverhältnis = 64:36). - 376 MHz  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -72.11$  (s,  $0.36 \times 3$  F,  $\text{CF}_3$ ),  $-71.03$  (s,  $0.64 \times 3$  F,  $\text{CF}_3$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3106$   $\text{cm}^{-1}$ , 2988, 1697, 1674, 1602, 1337, 1276, 1235, 1186, 1096, 994, 716, 700. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 327 [ $\text{M}^+$ ] (8), 189 (100), 96 (72), 77 (13). -  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$  (327.31 g/mol): ber. C 58.72, H 4.93, N 4.28; gef. C 58.57, H 4.87, N 4.16.

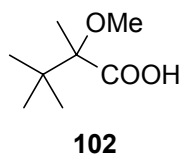
**(2R)-2-Phenyl-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (100)** und **(2S)-2-Phenyl-1-[(2S)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl]-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (101)**



Nach **AAV 2** wurden 23 mg (0.20 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 38  $\mu\text{l}$  (0.20 mmol) (*S*)-Mosher's Säurechlorid (**94**) (98 %*ee*) und 36  $\mu\text{l}$  (0.20 mmol) TMSOTf in 2.0 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 300  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 1 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 58:42 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 71 mg (91 %) **100** und **101** als Diastereomerengemisch (58:42,  $^1\text{H}$  NMR).

**100** und **101** als Diastereomerengemisch (58:42): Farblose Kristalle. - DC:  $R_f = 0.26$  (I), 0.33 (II) (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.82$  (d,  $J = 16.9$  Hz,  $0.42 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.88$  (d,  $J = 16.7$  Hz,  $0.58 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.98$  (dd,  $J = 16.9/7.3$  Hz,  $0.42 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.11$  (dd,  $J = 16.7/7.2$  Hz,  $0.58 \times 1$  H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.52$  (s,  $0.42 \times 3$  H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.77$  (s,  $0.58 \times 3$  H,  $\text{OCH}_3$ ),  $5.08$  (d,  $J = 8.6$  Hz,  $0.42 \times 1$  H,  $=\text{CH-CO}$ ),  $5.18$  (d,  $J = 8.5$  Hz,  $0.58 \times 1$  H,  $=\text{CH-CO}$ ),  $6.13$  (d,  $J = 7.2$  Hz,  $0.58 \times 1$  H,  $-\text{CH-Ph}$ ),  $6.24$  (d,  $J = 7.3$  Hz,  $0.42 \times 1$  H,  $-\text{CH-Ph}$ ),  $7.09$ - $7.57$  (m, 10 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $0.58 \times 1$  H,  $=\text{CH-N}$ ),  $7.70$  (d,  $J = 8.6$  Hz,  $0.42 \times 1$  H,  $=\text{CH-N}$ ); (Diastereomerenverhältnis = 58:42). - 254 MHz  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -71.72$  (s,  $0.58 \times 3$  F,  $\text{CF}_3$ ),  $-71.20$  (s,  $0.42 \times 3$  F,  $\text{CF}_3$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3101$   $\text{cm}^{-1}$ , 2965, 1697, 1667, 1602, 1337, 1315, 1258, 1222, 1172, 1110, 1081, 1060, 979, 719, 698, 672. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 389 [ $\text{M}^+$ ] (13), 200 (8), 189 (84), 96 (100), 77 (16). -  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$  (389.38 g/mol): ber. C 64.78, H 4.66, N 3.60; gef. C 64.73, H 4.59, N 3.57.

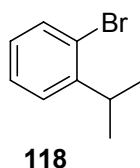
**(*RS*)-2,3,3-Trimethyl-2-methoxybutansäure (**102**)**



Eine Suspension von 3.50 g (138.40 mmol) 95 %igem NaH in 155 ml THF wurde bei 50 °C langsam mit 12.0 ml (150.70 mmol) Methyljodid versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 4.38 g (30.0 mmol) (*RS*)-2,3,3-Trimethyl-2-hydroxybutansäure (**75**) in 25 ml THF während 30 min zugetropft. Nach 24 h Rühren bei 50 °C wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung bis zum Auflösen des Niederschlages mit 2 N NaOH versetzt. Die wässrige Phase wurde 2 mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden 3 mal mit 2 N NaOH-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 6 N HCl-Lösung angesäuert und 4 mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Einengen im Vakuum ergab 3.21 g (67 %) **102** in Form farbloser Kristalle.

**102:** Farblose Kristalle, Smp. 90-91 °C. - DC:  $R_f = 0.58$  (PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$  (s, 9 H,  $t\text{Bu}$ ), 1.39 (s, 3 H,  $\text{HOOC-C-CH}_3$ ), 3.31 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 8.50 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{COOH}$ ). - 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.9$  ( $\text{CH}_3\text{-C-COOH}$ ), 24.3 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 37.8 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 85.6 ( $\text{CH}_3\text{-C-COOH}$ ), 172.1 ( $\text{COOH}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3434\text{ cm}^{-1}$ , 2989, 1701, 1148. -  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3$  (162.23 g/mol). - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 161 [ $\text{M}^++1$ ] (33), 129 (100), 115 (74), 101 (37). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[121]</sup>.

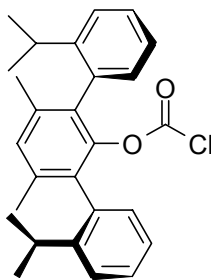
### 1-Brom-2-isopropylbenzol (**118**)



In Analogie zu Literaturvorschriften<sup>[122]</sup> zur Synthese von **118** wurde eine Suspension von 20.28 g (21.9 ml, 150.0 mmol) 2-Isopropylanilin (**117**) und 100 ml halbkonz. HBr bis zum Auflösen des Niederschlags erwärmt und dann auf 0 °C abgekühlt. In einem Zeitraum von 15 min wurde eine Lösung von 10.35 g (150 mmol)  $\text{NaNO}_2$  in 60 ml Wasser zugetropft. Während dessen wurde durch Eisbadkühlung und - abweichend von Literaturvorschriften<sup>[122]</sup> - durch Zugabe von Eis in das Reaktionsgefäß die Temperatur bei 0 °C gehalten wurde. 5 min nach beendeter Zugabe wurde die Lösung rasch in eine Lösung von 28.62 g (200.0 mmol)  $\text{CuBr}$  in 200 ml Wasser und 104 ml konz. HBr gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde für 1 h bei 90 °C gehalten. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3 mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch SC an Kieselgel (PE/EtOAc, 99:1) wurden 20.06 g (67 %) **118** als farblose Flüssigkeit erhalten.

**118:** Farblose Flüssigkeit. - DC:  $R_f = 0.58$  (PE/EtOAc, 99:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (septett,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, CH), 7.03 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.27 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.28 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.52 (dt,  $J = 8.1/0.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3062\text{ cm}^{-1}$ , 2964, 2929, 2869, 1472, 1439, 1022, 753. -  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Br}$  (199.09 g/mol). - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 201 [ $\text{M}^++1$ ] (100), 199 [ $\text{M}^++1$ ] (77), 185 (5), 183 (5), 157 (3). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[122]</sup>.

**Chlorameisensäure (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl[1,1':3',1'']-terphenyl-2'-yl ester (**113**)**

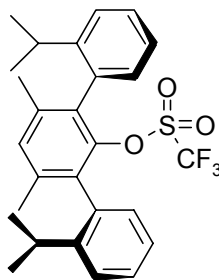


**113**

Zu einer Lösung von 2.00 g (5.60 mmol) (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',6'-dimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-ol (**121**) in 28 ml DME wurden 2.4 ml (5.88 mmol) einer 2.5 M *n*BuLi-Lösung in Hexan bei 0 °C langsam zugetropft. Nach 5 min wurden 4.2 ml (7.84 mmol) einer 20 %igen Phosgen-Lösung in Toluol zugegeben. Nach 2 h bei 0 °C wurde mit Et<sub>2</sub>O und Wasser versetzt und 3 mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O, 9.5:0.5) ergaben 2.17 g (92 %) **113** in Form farbloser Kristalle.

**113**: Farblose Kristalle, Smp.: 120-121 °C. - DC:  $R_f = 0.53$  (PE/Et<sub>2</sub>O, 9.5:0.5). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.10$  (m, 12 H, 4 x CH<sub>3</sub>-CH), 2.06 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-Ar), 2.65 (m, 2 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.16-7.22 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.32-7.40 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3057$  cm<sup>-1</sup>, 3022, 2964, 2929, 2869, 1792, 1473, 1456, 1441, 1133, 865, 758. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 422 [M<sup>+</sup>] (27), 420 [M<sup>+</sup>] (75), 385 (12), 357 (33), 341 (100), 325 (26), 299 (29), 283 (54), 268 (20), 257 (26). - C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>2</sub> (420.98 g/mol): ber. C 77.03, H 6.94, Cl 8.42; gef. C 76.75, H 6.90, Cl 8.62.,

**Trifluormethansulfonsäure (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-yl ester (123)**



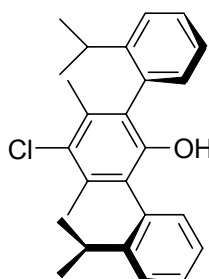
**123**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 177 mg (0.50 mmol) (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-ol (**121**) in 2.5 ml DME wurden 200 µl (0.50 mmol) einer 2.5 M Lösung von *n*BuLi in Hexan langsam zugetropft. Nach 15 min wurden 101 µl (0.60 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugegeben. Anschließend ließ man langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach 20 h Rühren wurde Et<sub>2</sub>O und Wasser zugegeben und 3 mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch SC (PE/Et<sub>2</sub>O, 9:1) wurden 220 mg (90 %) **123** isoliert.

**123:** Farblose Kristalle, Smp.: 81-82 °C. - DC:  $R_f$  = 0.44 (PE/Et<sub>2</sub>O, 9:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 12 H, 4 x CH<sub>3</sub>-CH), 2.11 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-Ar), 2.69 (septett,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 7.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.22-7.29 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.38-7.46 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - 470 MHz <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -74.99 (s, 3 F, CF<sub>3</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3062 cm<sup>-1</sup>, 3018, 2965, 2931, 2872, 1411, 1222, 1204, 1137, 1019, 945, 824, 756, 652, 592. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 490 [M<sup>+</sup>] (93), 433 (11), 357 (10), 315 (86), 273 (100). - C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (490.59 g/mol): ber. C 66.10, H 5.96; gef. C 66.00, H 5.85.



**(1*RS*,3'*RS*)-5'-Chlor-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-ol  
(**124**)**

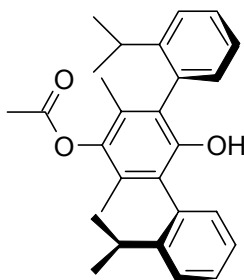


**124**

Eine auf 0 °C gekühlte Suspension von 29 mg (1.20 mmol) 95 %igem Natriumhydrid in 3 ml DME wurde langsam mit einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 425 mg (1.20 mmol) (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-ol (**121**) in 3 ml DME versetzt. Nach 15 min wurden 154 µl (1.44 mmol) Trifluormethansulfonylchlorid zugegeben. Anschließend ließ man langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Et<sub>2</sub>O und Wasser zugegeben und 3 mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch SC (PE/Et<sub>2</sub>O, 9:1) wurden 395.1 mg (84 %) **124** isoliert.

**124:** Farblose Kristalle, Smp.: 170-171 °C. - DC:  $R_f$  = 0.39 (PE/Et<sub>2</sub>O, 9:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.09 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-CH), 1.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-CH), 2.09 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-Ar), 2.72 (septett,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 4.34 (s, 1 H, OH), 7.07 (dd,  $J$  = 7.4/1.4 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.28 (dd,  $J$  = 7.4/1.7 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.38-7.45 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3529 cm<sup>-1</sup>, 3064, 3018, 2962, 2924, 2866, 1442, 1396, 1286, 1233, 1202, 1162, 1030, 757, 715. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 395 [M<sup>+</sup>+1] (19), 394 (46), 393 [M<sup>+</sup>+1] (68), 392 (100), 357 (25), 351 (43), 309 (72). - C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClO (392.97 g/mol): ber. C 79.47, H 7.44; gef. C 79.20, H 7.55.

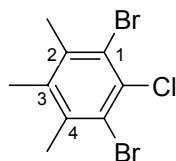
**Essigsäure (1*RS*,3'*RS*)-2'-hydroxy-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-5'-yl ester (**128**)**



**128**

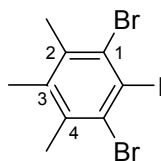
Zu einer Suspension von 71 mg (0.20 mmol) (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-ol (**121**) und 64 mg (0.20 mmol) Quecksilber-II-acetat in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei Raumtemperatur mit einer Spritzenpumpe 51 mg (0.20 mmol) Iod in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> während 3 h zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde Wasser zugegeben und 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung durch SC (PE/Et<sub>2</sub>O, 9:1) wurden 77 mg (93 %) **128** isoliert.

**128:** Farblose Kristalle, Smp.: 168-169 °C. - DC:  $R_f = 0.36$  (PE/Et<sub>2</sub>O, 8:2). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.11$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-CH), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-CH), 1.84 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>-Ar), 2.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CO), 2.76 (m, 2 H, 2 x CH<sub>3</sub>-CH), 4.34 (s, 1 H, OH), 7.09-7.45 (m, 8 H, H<sub>aromat.</sub>). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.14$  (CH-CH<sub>3</sub>), 20.56 (CH<sub>3</sub>-CO), 23.60 (CH-CH<sub>3</sub>), 24.13 (CH<sub>3</sub>-Ar), 30.20 (CH-CH<sub>3</sub>), 125.66 (C<sub>aromat.</sub>), 125.89 (C<sub>aromat.</sub>), 126.21 (C<sub>aromat.</sub>), 128.46 (C<sub>aromat.</sub>), 128.61 (C<sub>aromat.</sub>), 130.61 (2 x C, C<sub>aromat.</sub>), 133.91 (C<sub>aromat.</sub>), 141.71 (C<sub>aromat.</sub>), 147.92 (C<sub>aromat.</sub>), 169.10 (C=O). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3429$  cm<sup>-1</sup>, 3060, 3021, 2958, 2924, 2865, 1758, 1619, 1441, 1416, 1364, 1290, 1205, 1160, 1130, 1046, 754. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 417 [M<sup>+</sup>+1] (100), 375 (36), 374 (19), 359 (6), 333 (8). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> (416.57 g/mol): ber. 416.2351; gef. 416.2299.

**1,3-Dibrom-2-chlor-4,5,6-trimethylbenzol (131)****131**

Zu einer Mischung von 11.00 g (80.9 mmol)  $\text{CuCl}_2$  in 200 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  wurden bei Raumtemperatur 12.6 ml (101.2 mmol) *tert*-Butylnitrit gegeben. Nach Erwärmen auf 65 °C wurden 20.00 g (68.3 mmol) 3,4,5-Trimethyl-2,6-dibromanilin (**130**) in 100 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  während 5 min zugetropft. Nach 1 h bei 65 °C wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2 N HCl versetzt, und die wässrige Phase 3 mal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (Pentan) ergab 16.25 g (76 %) **131**.

**131**: Farblose Kristalle, Smp.: 222-225 °C. - DC:  $R_f = 0.36$  (Pentan). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.32$  (s, 3 H, (C-3)- $\text{CH}_3$ ), 2.46 (s, 6 H, (C-2)- $\text{CH}_3$ , (C-4)- $\text{CH}_3$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2920\text{ cm}^{-1}$ , 1362, 1244, 1004, 933, 663. - MS (Cl,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 316 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (13), 314 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (63), 312 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100), 310 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (43), 279 (3), 277 (6), 275 (3), 236 (6), 234 (23), 232 (18), 205 (16). -  $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_2\text{Cl}$  (312.43 g/mol): ber. C 34.60, H 2.90; gef. C 34.31, H 2.82.,

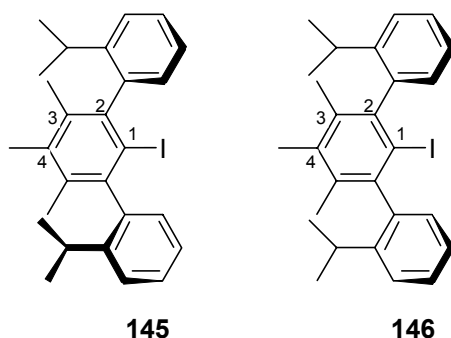
**1,3-Dibrom-2-iod-4,5,6-trimethylbenzol (143)****143**

**A)** Zu einer Lösung von 3.05 g (12.0 mmol) Iod und 1.8 ml (15.0 mmol) *tert*-Butylnitrit in 90 ml CH<sub>3</sub>CN wurden bei Raumtemperatur 3.00 g (10.2 mmol) 3,4,5-Trimethyl-2,6-dibromanilin (**130**) gegeben. Nach 3.5 h Rühren bei 65 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE) ergab 1.86 g (45 %) **143**.

**143:** Farblose Kristalle, Smp.: 233-234 °C. - DC:  $R_f$  = 0.38 (PE). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.29 (s, 3 H, (C-3)-CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 6 H, (C-2)-CH<sub>3</sub>, (C-4)-CH<sub>3</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2935 cm<sup>-1</sup>, 1426, 1373, 1342, 998, 923, 651. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 406 [M<sup>+</sup>] (48), 404 [M<sup>+</sup>] (100), 402 [M<sup>+</sup>] (52), 325 (31), 323 (32), 198 (28), 196 (29), 117 (76). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>I: ber. 405.8075; gef. 405.8089; C<sub>9</sub>H<sub>9</sub><sup>81</sup>Br<sup>79</sup>BrI: ber. 403.8095; gef. 403.8088; C<sub>9</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>I: ber. 401.8116; gef. 401.8101. - C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>I (403.88 g/mol): ber. C 26.77, H 2.25; gef. C 26.73, H 2.26.

**B)** Zu einer Lösung von 2.00 g (6.80 mmol) 3,4,5-Trimethyl-2,6-dibromanilin (**130**) in 150 ml Eisessig und 15 ml Trifluoressigsäure wurden 546 mg (7.80 mmol) Natriumnitrit bei Raumtemperatur während 5 min zugegeben. Nach 15 min Rühren wurden 2.49 g (15.00 mmol) Kaliumiodid zugegeben. Diese Mischung wurde für 7 h gerührt und anschließend in 500 ml Wasser geschüttet. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die organische Phase wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE) ergab 1.40 g (51 %) **131**.

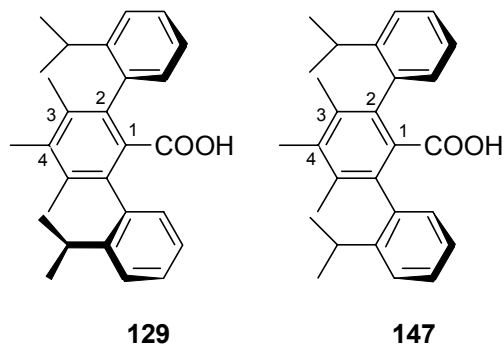
**(1*RS*,3'*RS*)-2'-Iod-2,2''-diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl (145)**  
**und (*meso*)-2'-Iod-2,2''-diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl (146)**



Eine Suspension von 16 mg (0.67 mmol) Magnesium in 2 ml THF wurden unter gelindem Sieden langsam mit 133 mg (0.67 mmol) 2-*iso*-Propylphenylbromid (**118**) versetzt. Nach 1 h bei 45 °C wurde die dabei entstandene Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde eine Lösung von 90 mg (0.22 mmol) **143** in 2 ml THF mittels einer Spritzenpumpe während 1 h zugetropft. Nach 5 h Rühren wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 174 mg (0.67 mmol) Iod in 1 ml THF versetzt. Man ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wurde mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 53:47 (<sup>1</sup>H NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Die Reinigung durch SC (PE) ergab 82 mg (76 %) **145** und **146** als Diastereomergemisch (53:47, <sup>1</sup>H NMR).

**145** und **146** als Diastereomergemisch (53:47): Farblose Kristalle. - DC:  $R_f$  = 0.13 (PE). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.12 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.53 x 6 H, 2 x (CH-CH<sub>3</sub>)), 1.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 0.47 x 6 H, 2 x (CH-CH<sub>3</sub>)), 1.20 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.53 x 6 H, 2 x (CH-CH<sub>3</sub>)), 1.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 0.47 x 6 H, 2 x (CH-CH<sub>3</sub>)), 2.06 (s, 0.47 x 6 H, 2 x ((C'-3)-CH<sub>3</sub>)), 2.07 (s, 0.53 x 6 H, 2 x ((C'-3)-CH<sub>3</sub>)), 2.25 (s, 0.47 x 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 0.53 x 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.53-2.67 (m, 2 H, 2 x (CH-CH<sub>3</sub>)), 7.00-7.40 (m, 8 H, H<sub>aromat.</sub>); (Diastereomerenverhältnis = 53:47). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3082 cm<sup>-1</sup>, 2958, 2863, 1638, 1443, 1381, 1360, 1204, 1082, 1032, 756. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 482 [M<sup>+</sup>] (77), 355 (32), 313 (53), 271 (100). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>I: ber. 482.1471; gef. 482.1480. - C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>I (482.45 g/mol): ber. C 67.22, H 6.48 gef. C 67.09, H 6.47.

**(1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonsäure (129) und (*meso*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonsäure (147)**



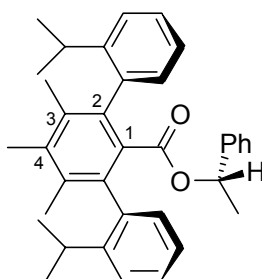
Eine Suspension von 651 mg (26.80 mmol) Magnesium in 80 ml THF wurde unter gelindem Sieden langsam mit 5.33 g (26.80 mmol) 2-*iso*-Propylphenylbromid (**118**) versetzt. Nach 1 h bei 45 °C wurde die dabei entstandene Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde eine Lösung von 3.60 mg (8.90 mmol) **143** in 40 ml THF mittels einer Spritzenpumpe während 1 h zugetropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde auf -78 °C abgekühlt und Trockeneis zugegeben. Über Nacht ließ man den Ansatz langsam auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wurde mit 2 N HCl angesäuert und 4 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomergemisch von **129/147** im Verhältnis 52:48 (<sup>1</sup>H NMR). Die Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1) bzw. durch Umkristallisieren (CHCl<sub>3</sub>) ergab 1.52 g (43 %) **129** und 1.40 g (39 %) **147**.

**147**: Farblose Kristalle, Smp.: 232-234 °C. - DC:  $R_f = 0.20$  (PE/EtOAc, 9:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H,  $2 \times (\text{CH}-\text{CH}_3)$ ), 1.09 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H,  $2 \times (\text{CH}-\text{CH}_3)$ ), 1.98 (s, 6 H,  $2 \times ((\text{C}'-3)-\text{CH}_3)$ ), 2.29 (s, 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.58 (septett,  $J = 6.9$  Hz, 2 H,  $2 \times (\text{CH}-\text{CH}_3)$ ), 7.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.09 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.25-7.32 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.79$  ((C'-4)-CH<sub>3</sub>), 17.86 ((C'-3)-CH<sub>3</sub>, (C'-5)-CH<sub>3</sub>), 23.23 ( $2 \times \text{CH}_3-\text{CH}$ ), 24.20 ( $2 \times \text{CH}_3-\text{CH}$ ), 30.06 ( $2 \times \text{CH}_3-\text{CH}$ ), 124.92 (t,  $2 \times \text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 125.23 (t,  $2 \times \text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 127.94 (t,  $2 \times \text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 129.84 (t,  $2 \times \text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 131.68 (q, C<sub>aromat.</sub>), 133.97 (q, C<sub>aromat.</sub>), 135.31

(q, C<sub>aromat.</sub>), 136.76 (q, C<sub>aromat.</sub>), 137.50 (q, C<sub>aromat.</sub>), 147.44 (q, C<sub>aromat.</sub>), 171.17 (COOH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3424 cm<sup>-1</sup>, 3071, 3031, 2958, 2924, 2866, 1710, 1489, 1444, 1384, 1291, 1207, 1083, 1032, 999, 751. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%): 401 [M<sup>+</sup>+1] (100), 383 (19), 357 (6), 306 (9). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>: ber. 400.2402; gef. 400.2428. - C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (400.57 g/mol): ber. C 83.96, H 8.05; gef. C 83.21, H 8.49.,

**129:** Farblose Kristalle, Smp.: 275-276 °C. - DC: *R<sub>f</sub>* = 0.14 (PE/EtOAc, 9:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, 2 × (CH-CH<sub>3</sub>)), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, 2 × (CH-CH<sub>3</sub>)), 1.97 (s, 6 H, 2 × ((C'-3)-CH<sub>3</sub>)), 2.27 (s, 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.63 (septett, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 2 × (CH-CH<sub>3</sub>)), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.07 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.25-7.33 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.77 ((C'-4)-CH<sub>3</sub>), 18.00 ((C'-3)-CH<sub>3</sub>, (C'-5)-CH<sub>3</sub>), 23.72 (2 x CH<sub>3</sub>-CH), 24.15 (2 x CH<sub>3</sub>-CH), 30.06 (2 x CH<sub>3</sub>-CH), 124.88 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 125.24 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 127.92 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 130.24 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 131.66 (q, C<sub>aromat.</sub>), 133.89 (q, C<sub>aromat.</sub>), 135.41 (q, C<sub>aromat.</sub>), 136.64 (q, C<sub>aromat.</sub>), 137.57 (q, C<sub>aromat.</sub>), 147.29 (q, C<sub>aromat.</sub>), 171.97 (COOH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3424 cm<sup>-1</sup>, 3060, 3036, 2960, 2925, 2865, 1700, 1488, 1444, 1381, 1311, 1215, 1083, 1031, 1002, 756. - MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 400 [M<sup>+</sup>] (40), 357 (62), 339 (100), 324 (25), 325 (28), 297 (28), 207 (13). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>: ber. 400.2402; gef. 400.2411. - C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (400.57 g/mol): ber. C 83.96, H 8.05; gef. C 83.11, H 7.92.

**(meso)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonsäure (1S)-1-phenylethylester (**149**)**



**149**

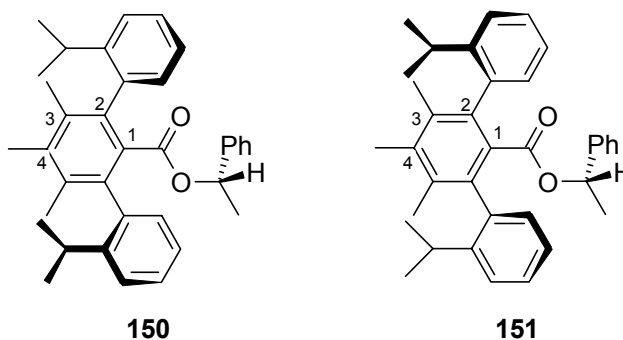
Zu einer Lösung von 46 mg (0.11 mmol) **147** in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 10  $\mu\text{l}$  (0.11 mmol) Oxalylchlorid und 5  $\mu\text{l}$  DMF gegeben. Nach 2.5 h Rühren wurde im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand wieder in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Das Procedere des Einengens und Lösens wurde noch 3 mal wiederholt. Anschließend wurde der Rückstand in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 47  $\mu\text{l}$  (0.33 mmol) Triethylamin, 21  $\mu\text{l}$  (0.17 mmol) (S)-(-)-sec-Phenylethylalkohol (**148**) (99 %ee) sowie 10 mg (0.08 mmol) DMAP versetzt. Der Ansatz wurde für 3 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Zugabe von 1 ml PE durch SC (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1) gereinigt. Es wurden 39.8 mg (72 %) **149** isoliert.

**149:** Farblose Kristalle, Smp.: 156-157 °C. - DC:  $R_f$  = 0.61 (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1). 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.81 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-CH-CH}_3$ ), 1.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-CH-CH}_3$ ), 1.11 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-CH-CH}_3$ ), 1.14 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-CH-CH}_3$ ), 2.00 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-3})\text{-CH}_3$ ), 2.02 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-3})\text{-CH}_3$ ), 2.30 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-4})\text{-CH}_3$ ), 2.63 (m, 2 H,  $2 \times (\text{CH-}(\text{CH}_3)_2)$ ), 5.24 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H,  $\text{CH-C-O}$ ), 6.82 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 6.91 (dd,  $J$  = 7.6/1.5 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.14-7.23, (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.26-7.30 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 16.68 ( $(\text{C}'\text{-4})\text{-}(\text{CH}_3)$ ), 17.69 ( $(\text{C}'\text{-3})\text{-}(\text{CH}_3)$ ), 17.75 ( $(\text{C}'\text{-3})\text{-}(\text{CH}_3)$ ), 20.39 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 32.03  $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ , 23.49  $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ , 23.68 ( $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.12 ( $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.19 ( $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.22 ( $\text{CH-}(\text{CH}_3)_2$ ), 72.54 ( $\text{CH-O}$ ), 125.02 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 125.15 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 125.26 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 125.52 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 126.46 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 127.47 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 127.85 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 128.01 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 128.18 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 129.64 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 130.46 (t,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 132.90 (q,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 133.92 (q,  $\text{C}_{\text{aromat.}}$ ), 134.02 (q,



$C_{\text{aromat.}}$ ), 135.26 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 135.31 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 136.61 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 137.88 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 137.99 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 141.16 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 147.71 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 147.78 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ), 168.01 (q,  $C_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3059  $\text{cm}^{-1}$ , 3026, 2956, 2865, 1720, 1675, 1602, 1491, 1452, 1301, 1193, 756, 696. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 505 [ $M^+ + 1$ ] (5), 401 (100), 383 (27). - HRMS (EI, 70 eV) für  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ : ber. 504.3028; gef. 503.3030.  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_2$  (504.72 g/mol): ber. C 85.67, H 7.99; gef. C 85.07, H 7.83. -

**(1*R*,3'*R*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonsäure 1-(1*S*)-phenylethylester (150) und (1*S*,3'*S*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonsäure 1-(1*S*)-phenylethylester (151)**

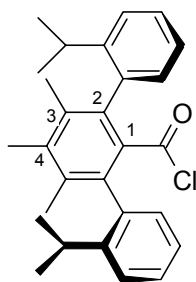


Zu einer Lösung von 70 mg (0.17 mmol) **129** in 2.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 16  $\mu\text{l}$  (0.18 mmol) Oxalylchlorid und 5  $\mu\text{l}$  DMF gegeben. Nach 2.5 h Rühren wurde im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand wieder in 2.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Das Procedere des Einengens und Lösens wurde noch 3 mal wiederholt. Anschließend wurde der Rückstand in 2.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 72  $\mu\text{l}$  (0.51 mmol) Triethylamin, 32  $\mu\text{l}$  (0.26 mmol) (S)-(-)-sec-Phenyl-ethyl-alkohol (**148**) (99 %ee) sowie 10 mg (0.08 mmol) DMAP versetzt. Der Ansatz wurde für 3 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Zugabe von 1.2 ml PE durch SC (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1) gereinigt. Es wurden 58 mg (68 %) eines Diastereomerengemisches von **150** und **151** im Verhältnis **150/151** = 50:50 isoliert.

**150** und **151** als Diastereomerengemisch (50:50): Farblose Kristalle. - DC:  $R_f$  = 0.58 (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 0.57 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 0.50 x 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 0.84 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 0.50 x 3 H,  $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 0.88 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.50 x 6 H,

2 x H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 0.50 x 6 H, 2 x H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 1.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 0.50 x 6 H, 2 x H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 0.50 x 6 H, 2 x H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 0.50 x 6 H, 2 x (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 0.50 x 6 H, 2 x (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.58 (septett,  $J = 6.9$  Hz, 0.50 x 2 H, 2 x CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.64 (septett,  $J = 6.9$  Hz, 0.50 x 2 H, 2 x CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.01 (q,  $J = 6.7$  Hz, 0.50 x 1 H, CH-C-O), 5.20 (q,  $J = 6.6$  Hz, 0.50 x 1 H, CH-C-O), 6.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, H<sub>aromat.</sub>), 6.80-7.92 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 6.95-7.14 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.15-7.29 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>); (Diastereomerenverhältnis = 50:50). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3059$  cm<sup>-1</sup>, 3027, 2959, 2926, 2867, 1724, 1489, 1446, 1383, 1293, 1185, 1061, 1030, 966, 757, 696. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 505 [M<sup>+</sup>+1] (48), 429 (100). - C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> (504.72 g/mol): ber. C 85.67, H 7.99; gef. C 85.44, H 7.86.

**(1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonylchlorid (114)**

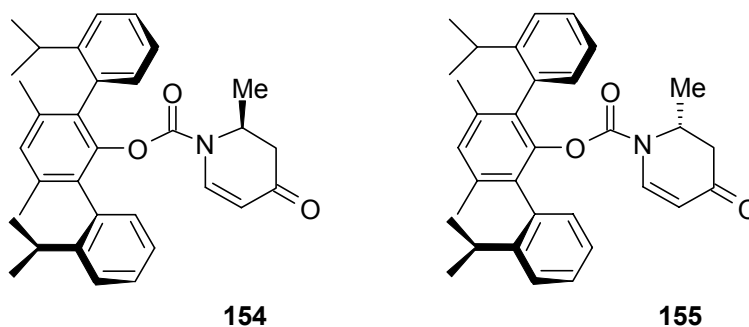


**114**

Das Säurechlorid **114** wurde nach **AAV 1** aus 348 mg (0.84 mmol) **129** in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 78 µl (0.89 mmol) Oxalylchlorid dargestellt. Der Rückstand wurde aus Pentan umkristallisiert.

**114**: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.14$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 6 H, 2 x (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.67 (septett,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 2 x CH-CH<sub>3</sub>), 7.11 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.19 (dd,  $J = 6.5/2.1$  Hz, 1 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.20 (dd,  $J = 6.5/2.2$  Hz, 1 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.37-7.41 (m, 4 H, H<sub>aromat.</sub>).

**(2*SR*)-2-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-yl ester (154)** und **(2*RS*)-2-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyridin-1-carbonsäure (1*RS*,3'*RS*)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-yl ester (155)**



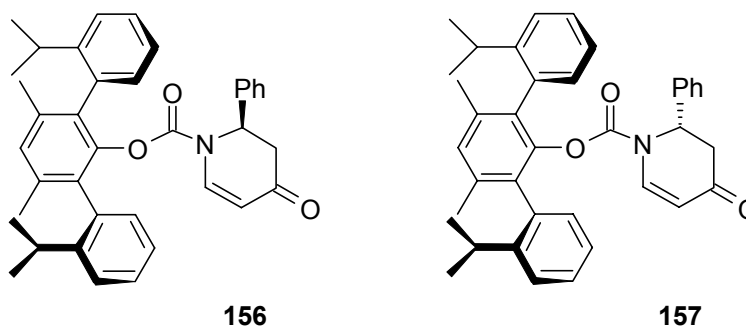
**A)** Nach **AAV 7** wurden 34 mg (0.30 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 2 ml Toluol und 126 mg (0.30 mmol) Chloroformiat **113** in 2 ml Toluol umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 300  $\mu$ l (0.90 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 45:55 ( $^1\text{H NMR}$ ; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 8:2) ergab 127 mg (85 %) **154** und **155** als Diastereomerenmischung (45:55,  $^1\text{H NMR}$ ).

**154** und **155** als Diastereomerenmischung (45:55): Amorpher, farbloser Feststoff. - DC:  $R_f = 0.28$  (PE/EtOAc, 8:2). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , RT):  $\delta = 0.57\text{--}0.63$  (m, 3 H,  $\text{CH}_3\text{--CH--N}$ ), 1.10–1.19 (m, 12 H, 2 x  $(\text{CH}_3)_2\text{--CH}$ ), 1.97 (d,  $J = 9.7$  Hz, 0.44 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{--CO}$ ), 2.01 (d,  $J = 9.7$  Hz, 0.55 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{--CO}$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{--Ar}$ ), 2.09 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{--Ar}$ ), 2.26 (dd,  $J = 16.4/6.5$  Hz, 0.44 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{--CO}$ ), 2.35 (dd,  $J = 16.4/6.3$  Hz, 0.55 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{--CO}$ ), 2.55–2.90 (m, 2 H,  $\text{CH--}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.97–4.13 (m, 1 H,  $\text{CH--N}$ ), 5.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.55 x 1 H,  $=\text{CH--CO}$ ), 5.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.44 x 1 H,  $=\text{CH--CO}$ ), 7.01–7.12 (m, 1 H,  $=\text{CH--N}$ ), 7.12–7.36 (m, 9 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ); (Diastereomerenverhältnis = 55:45). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060\text{ cm}^{-1}$ , 3021, 2961, 2925, 2867, 1741, 1675, 1607, 1325, 1251, 1229, 1190, 1106, 1081, 1063, 1032, 756. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 496 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100), 384 (10), 358 (8), 341 (8), 299 (5). -  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_3$  (495.67 g/mol): ber. C 79.97, H 7.52, N 2.83; gef. C 79.72, H 7.50, N 2.79.

**B)** Nach **AAV 7** wurden 34 mg (0.30 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 126 mg (0.30 mmol) Chloroformiat **113** in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 300 µl (0.90 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 63:37 (<sup>1</sup>H NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 8:2) ergab 104 mg (70 %) **154** und **155** als Diastereomerengemisch (63:37, <sup>1</sup>H NMR).

**C)** Nach **AAV 7** wurden 34 mg (0.30 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 126 mg (0.30 mmol) Chloroformiat **113** in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sowie 54 µl (0.30 mmol) TMSOTf umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 300 µl (0.90 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 65:35 (<sup>1</sup>H NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 8:2) ergab 116 mg (78 %) **154** und **155** als Diastereomerengemisch (65:35, <sup>1</sup>H NMR).

**(2S)-4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure (1RS,3'RS)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-yl ester (156) und (2R)-4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure (1RS,3'RS)-2,2''-diisopropyl-4',6'-dimethyl-[1,1':3',1'']terphenyl-2'-yl ester (157)**

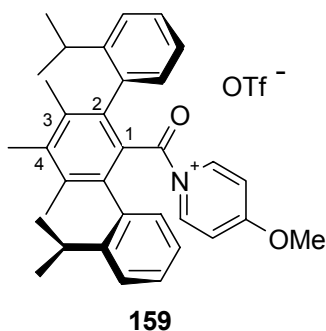


**A)** Nach **AAV 7** wurden 34 mg (0.30 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 2 ml Toluol und 126 mg (0.30 mmol) Chloroformiat **113** in 2 ml Toluol umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 900  $\mu$ l (0.90 mmol) einer 1 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 58:42 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 8:2) ergab 132 mg (95 %) **156** und **157** als Diastereomerengemisch (58:42,  $^1\text{H}$  NMR).

**156** und **157** als Diastereomerengemisch (58:42): Amorpher, farbloser Feststoff. - DC:  $R_f = 0.30$  (PE/EtOAc, 8:2). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $135^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 6.9$  Hz,  $0.42 \times 6$  H,  $2 \times \text{CH}_3\text{-CH}$ ),  $1.18\text{-}1.30$  (m,  $0.58 \times 12$  H,  $4 \times \text{CH}_3\text{-CH}$ ,  $0.42 \times 6$  H,  $2 \times \text{CH}_3\text{-CH}$ ),  $2.13\text{-}2.17$  (m, 6 H,  $2 \times \text{CH}_3\text{-Ar}$ ),  $2.42\text{-}2.65$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2.73 (sept,  $J = 6.9$  Hz,  $0.42 \times 2$  H,  $2 \times \text{CH-(CH}_3)_2$ ), 2.85 (sept,  $J = 6.8$  Hz,  $0.58 \times 2$  H,  $2 \times \text{CH-(CH}_3)_2$ ),  $5.06\text{-}5.13$  (m, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ,  $0.42 \times 1$  H, CH-N), 5.18 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $0.58 \times 1$  H, CH-N), 6.62 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $0.42 \times 2$  H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 6.70 (d,  $J = 7.6$  Hz,  $0.58 \times 2$  H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ),  $7.02\text{-}7.48$  (m, 13 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ); (Diastereomerenverhältnis = 58:42). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3059$   $\text{cm}^{-1}$ , 3021, 2960, 2925, 2866, 1741, 1680, 1610, 1335, 1306, 1249, 1200, 1159, 1095, 760. - HRMS (EI, 70 eV) für  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ : ber. 557.2930; gef. 557.2907. -  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_3$  (557.74 g/mol): ber. C 81.83, H 7.05, N 2.51; gef. C 81.33, H 7.50, N 2.45.

**B)** Nach **AAV 7** wurden 34 mg (0.30 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 126 mg (0.30 mmol) Chloroformiat **113** in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 54  $\mu\text{l}$  (0.30 mmol) TMSOTf umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 900  $\mu\text{l}$  (0.90 mmol) einer 1 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 61:39 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc = 8:2) ergab 134 mg (80 %) **156** und **157** als Diastereomerengemisch (61:39,  $^1\text{H}$  NMR).

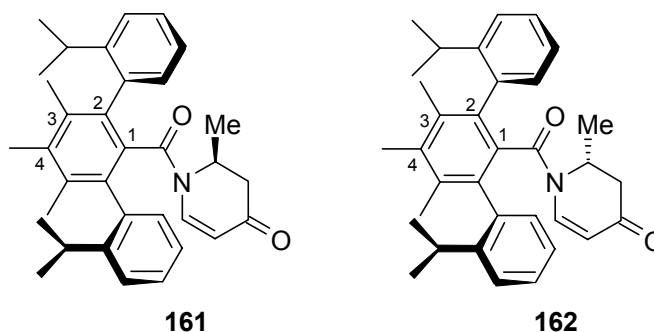
$^1\text{H}$  NMR-Messung von *in situ* generiertem 4-Methoxy-1-[(1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-pyridiniumtrifluor-methansulfonat (**159**)



Zu einer Lösung von 32 mg (0.08 mmol) Säurechlorid **114** und 8 mg (0.08 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 1.4 ml  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 14  $\mu\text{l}$  (0.08 mmol) TMSOTf gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz in ein ausgeheiztes NMR-Rohr überführt und unverzüglich  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht. Das *N*-Acylpyridiniumion **159** lag bei  $-78^\circ\text{C}$  zu 45 % vor.

**159:** 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , RT):  $\delta$  = 0.76-1.23 (m, 12 H, CH- $\text{CH}_3$ ), 2.09 (s, 6 H, (C'-3)- $\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 3 H, (C'-4)- $\text{CH}_3$ ), 2.57-2.71 (m, 2 H, CH- $\text{CH}_3$ ), 4.21 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-O}$ ), 7.00-7.45 (m, 10 H, 2 x *i*Pr- $\text{C}_6\text{H}_4$ , 2 x  $\text{HC}=\text{C-OCH}_3$ ), 8.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H, 2 x N=CH).

**(2SR)-1-[(1RS,3'RS)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-methyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (161)** und **(2RS)-1-[(1RS,3'RS)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-methyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (162)**



**A)** Nach **AAV 2** wurden 14 mg (0.12 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 51 mg (0.12 mmol) Säurechlorid **114** und 32.7  $\mu$ l (0.12 mmol) TiPrSOTf in 1.2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 120  $\mu$ l (0.36 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 57:43 (<sup>1</sup>H NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1 + 5 % HOAc) ergab 11 mg (19 %) **161** und **162** als Diastereomerengemisch (57:43, <sup>1</sup>H NMR).

**161** und **162** als Diastereomerengemisch (57:43): Amorpher, farbloser Feststoff. - DC:  $R_f$  = 0.25 (PE:EtOAc, 9:1 + 5 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.15 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.43 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-N), 0.50 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 0.57 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-N), 0.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.43 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.57 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.00 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.43 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.04 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.57 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.43 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.43 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.57 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 0.57 x 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 1.82 (dd,  $J$  = 16.4/8.4 Hz, 0.57 x 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.89 (dt,  $J$  = 16.4/1.4 Hz, 0.57 x 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.97 (dt,  $J$  = 16.6/1.4 Hz, 0.43 x 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (s, 0.43 x 3 H, (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 0.43 x 3 H, (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 0.57 x 3 H, (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 0.57 x 3 H, (C'-3)-CH<sub>3</sub>), 2.26 (dd,  $J$  = 16.6/6.8 Hz, 0.43 x 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 0.43 x 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 0.57 x 3 H, (C'-4)-CH<sub>3</sub>), 2.55-2.65 (m, 1 H, H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 2.68-2.79 (m, 1 H, H<sub>3</sub>C-CH-CH<sub>3</sub>), 4.28 (m, 0.57 x 1 H, CH-N), 4.39 (m, 0.43 x 1 H, CH-N), 5.05-5.10 (m, 1 H, =CH-CO), 6.96-7.35 (m, 9 H, H<sub>aromat.</sub>).

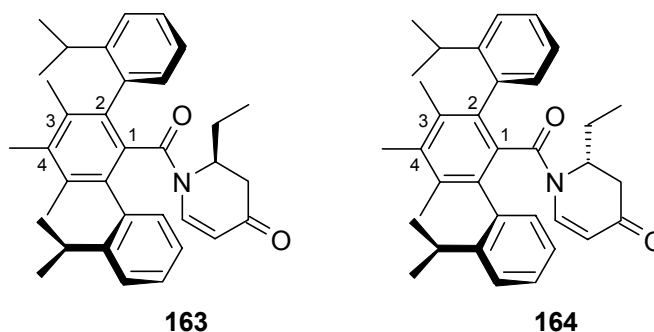
=CH-N); Diastereomerenverhältnis = 57:43. - 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.56 ( $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ , ND), 15.79 ( $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ , HD), 17.00 (2 x C, ( $\text{C}'\text{-4}$ )- $\text{CH}_3$ , HD, ( $\text{C}'\text{-4}$ )- $\text{CH}_3$ , ND), 18.12 (( $\text{C}'\text{-3}$ )- $\text{CH}_3$ , ND), 18.21 (( $\text{C}'\text{-3}$ )- $\text{CH}_3$ , HD), 18.80 (( $\text{C}'\text{-3}$ )- $\text{CH}_3$ , ND), 18.84 (( $\text{C}'\text{-3}$ )- $\text{CH}_3$ , HD), 22.47 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 22.79 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD), 24.66 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 24.84 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD), 24.92 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD), 24.97 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 25.29 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD), 25.33 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 30.06 (2 x C, ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD, ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 30.18 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, ND), 30.20 (( $\text{CH}_3$ ) $_2$ -CH, HD), 41.17 ( $\text{CH}_2$ , HD), 41.30 ( $\text{CH}_2$ , ND), 46.03 ( $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ , HD), 46.07 ( $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ , ND), 104.90 ( $=\text{CH}_2\text{-CO}$ , ND), 105.51 ( $=\text{CH}_2\text{-CO}$ , HD), 124.82 (t), 124.97 (t), 125.20 (t), 125.22 (t), 125.26 (t), 125.38 (t), 125.82 (t), 126.00 (t), 128.18 (t), 128.25 (t), 128.28 (t), 128.49 (t), 129.20 (t), 129.81 (t), 130.62 (q), 131.20 (q), 132.28 (t), 132.73 (t), 134.59 (q), 134.64 (q), 135.11 (q), 135.60 (q), 135.70 (q), 135.79 (q), 136.00 (q), 136.05 (q), 136.29 (q), 136.92 (q), 137.32 (q), 137.75 (q), 137.80 (q), 143.41 (t), 143.50 (t), 146.69 (q), 148.10 (q), 148.43 (q), 168.07 (N-CO, HD), 168.22 (N-CO, ND), 193.60 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ , ND), 193.63 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ , HD); (HD = Hauptdiastereomer, ND = Nebendiastereomer). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3054  $\text{cm}^{-1}$ , 3024, 2961, 2867, 1700, 1488, 1445, 1311, 1222, 756. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 494 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (63), 383 (57), 355 (7), 239 (9), 225 (53), 105 (100). - HRMS (EI, 70 eV) für  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ : ber. 493.2981; gef. 493.2967. -  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_2$  (493.70 g/mol): ber. C 82.72, H 7.96, N 2.84; gef. C 82.10, H 8.09, N 2.76.

**B)** Die Umsetzung erfolgte analog zu **A**); statt  $\text{TiPrSOTf}$  wurden 22  $\mu\text{l}$  (0.12 mmol)  $\text{TMSOTf}$  verwendet. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 66:34 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1+5 % HOAc) ergab 13 mg (22 %) **161** und **162** als Diastereomergemisch (66:34,  $^1\text{H}$  NMR).

**C)** Nach **AAV 2** wurden 14 mg (0.12 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 51 mg (0.12 mmol) Säurechlorid **114** und 22  $\mu\text{l}$  (0.12 mmol)  $\text{TMSOTf}$  in 1.2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte für 2 h bei  $-78^\circ\text{C}$  mit  $(\text{MeMgBr})_2\text{CuCN}$  (dargestellt nach **AAV 6** aus 32.5 mg (0.36 mmol)  $\text{CuCN}$  in 1 ml THF und 242  $\mu\text{l}$  (0.73 mmol) einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in THF). Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 52:48 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1+5 % HOAc) ergab 45 mg (76 %) **161** und **162** als Diastereomergemisch (52:48,  $^1\text{H}$  NMR).



**(2SR)-1-[(1RS,3'RS)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-ethyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (163)** und **(2RS)-1-[(1RS,3'RS)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-ethyl-2,3-dihydropyridin-4(1H)-on (164)**

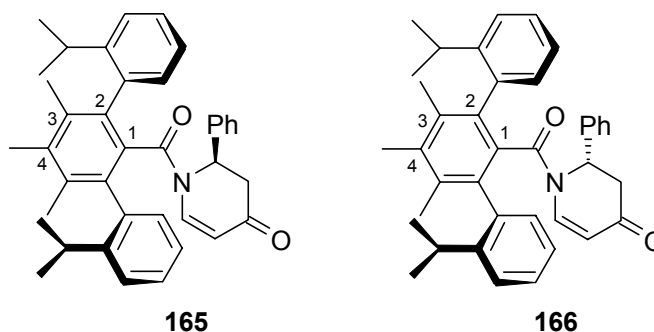


Nach **AAV 2** wurden 14 mg (0.12 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 51 mg (0.12 mmol) Säurechlorid **114** und 22  $\mu$ l (0.12 mmol) TMSOTf in 1.2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 360  $\mu$ l (0.36 mmol) einer 1 M Lösung von Diethylzink in Hexan bei  $-78^\circ\text{C}$  für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis 52:48 ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1+5 % HOAc) ergab 18 mg (30 %) **163** und **164** als Diastereomerengemisch (52:48,  $^1\text{H}$  NMR).

**163** und **164** als Diastereomerengemisch (52:48): Amorpher, farbloser Feststoff. - DC:  $R_f = 0.19$  (PE:EtOAc, 9:1 + 5 % HOAc). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , RT):  $\delta = 0.14$  (m, 0.52 x 1 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 0.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.48 x 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 0.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.52 x 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 0.63 (m, 0.52 x 1 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 0.86 (m, 0.48 x 2 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0.48 x 3 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0.48 x 3 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.52 x 3 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.52 x 3 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.16-1.24 (m, 6 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.59 (dd,  $J = 16.5/6.4$  Hz, 0.48 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 1.95 (d,  $J = 16.5$  Hz, 0.48 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 1.98 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 2.02 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 2.10 (dd,  $J = 16.6/6.6$  Hz, 0.52 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2.17 (d,  $J = 16.6$  Hz, 0.52 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2.31 (s, 0.48 x 3 H,  $(\text{C}'\text{-}4)\text{-CH}_3$ ), 2.32 (s, 0.52 x 3 H,  $(\text{C}'\text{-}4)\text{-CH}_3$ ), 2.52-2.62 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2.69-2.78 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 4.07 (m, 0.48 x 1 H,  $\text{CH-N}$ ), 4.13 (m, 0.52 x 1 H,  $\text{CH-N}$ ), 5.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.48 x 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.52 x 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.97-7.35 (m, 9 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ); (Diastereomerenverhältnis = 52:48). - 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.46$  ( $\text{CH}_2\text{-}$

CH<sub>3</sub>, ND), 9.56 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, HD), 17.03 (2 x C, (C'-4)-CH<sub>3</sub>, HD, (C'-4)-CH<sub>3</sub>, ND), 18.16 ((3)-CH<sub>3</sub>, HD), 18.27 ((C'-3)-CH<sub>3</sub>, ND), 18.82 ((C'-3)-CH<sub>3</sub>, ND), 18.93 ((C'-3)-CH<sub>3</sub>, HD), 21.08 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, HD), 22.55 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 22.83 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 22.89 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, ND), 24.73 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 24.85 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 24.97 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 25.01 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 25.30 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 25.35 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 29.92 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 30.17 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 30.05 (CH-CH<sub>3</sub>, HD), 30.22 (CH-CH<sub>3</sub>, ND), 37.68 (CH<sub>2</sub>-CO, HD), 39.31 (CH<sub>2</sub>-CO, ND), 51.65 (Et-CH, ND), 51.84 (Et-CH, HD), 105.31 (=CH-CO, HD), 106.17 (=CH-CO, ND), 124.78 (t), 125.18 (t), 125.22 (t), 125.28 (t, 2 x C), 125.41 (t), 125.74 (t), 126.06 (t), 128.24 (t), 128.27 (t), 128.30 (t), 128.48 (t), 129.24 (t), 129.95 (t), 130.75 (q), 131.45 (q), 132.26 (t), 132.69 (t), 134.66 (q), 134.68 (q), 135.08 (q), 135.61 (q), 135.72 (q), 135.85 (q), 135.91 (q), 135.96 (q), 136.19 (q), 136.29 (q), 137.01 (q), 137.27 (q), 137.72 (q), 137.73 (q), 143.88 (t), 143.91 (t), 146.74 (q), 148.17 (q), 148.46 (q), 168.49 (CO-N, HD), 168.53 (CO-N, ND), 193.82 (=CH-CO, HD), 194.12 (=CH-CO, ND); (HD = Hauptdiastereomer, ND = Nebendiastereomer). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2961, 2929, 2868, 1671, 1594, 1338, 1185, 760. - C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> (507.72 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%): 508 [M<sup>+</sup>+1] (100), 383 (87), 341 (11), 299 (9), 255 (9). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> (507.73 g/mol): ber. 507.3137; gef. 507.3159.

**(2*RS*)-1-[(1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (165) oder**  
**(2*SR*)-1-[(1*RS*,3'*RS*)-2,2''-Diisopropyl-4',5',6'-trimethyl[1,1':3',1'']terphenyl-2'-carbonyl]-2-phenyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-on (166)**



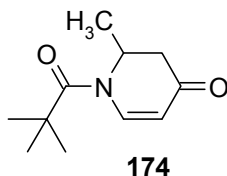
**A)** Nach **AAV 2** wurden 12 mg (0.10 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 44 mg (0.10 mmol) Säurechlorid **114** und 18  $\mu$ l (0.10 mmol) TMSOTf in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 300  $\mu$ l (0.30 mmol) einer 1 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 2 h. Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis  $>99:1$  ( $^1\text{H}$  NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1 + 5 % HOAc) ergab 32 mg (58 %) **165** oder **166** mit einer Diastereomerenreinheit von  $>99:1$  (die Konfiguration wurde nicht zugewiesen).

**165** oder **166** mit einer Diastereomerenreinheit von  $>99:1$ : Farblose Kristalle. - DC:  $R_f = 0.20$  (PE:EtOAc, 9:1 + 5 % HOAc). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.67$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1.21 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1.27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1.81 (dd,  $J = 16.7/6.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 2.07 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 2.34 (s, 3 H,  $(\text{C}'\text{-}4)\text{-CH}_3$ ), 2.52-2.65 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2.81 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 5.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.38 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH-N}$ ), 6.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 6.90 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.05-7.09 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.14 (dd,  $J = 8.2/1.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.22 (dt,  $J = 7.3/1.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.28-7.45 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 100 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.96$  ( $(\text{C}'\text{-}4)\text{-CH}_3$ ), 18.20 ( $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 18.75 ( $(\text{C}'\text{-}3)\text{-CH}_3$ ), 22.69 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 24.39 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 24.81 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 25.35 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 30.01 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 30.24 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 39.30 ( $\text{CH}_2$ ), 51.71 ( $\text{CH-N}$ ), 107.58 ( $=\text{CH-CO}$ ), 124.75 (t), 125.31 (t), 125.69 (t), 125.78 (t), 125.94 (t),

127.05 (t), 128.26 (t), 128.33 (t, 2 x C), 129.96 (t), 131.20 (q), 132.73 (t), 134.68 (q), 135.62 (q), 135.63 (q), 135.78 (q), 135.96 (q), 136.44 (q), 137.20 (q), 137.78 (q), 143.50 (t), 147.00 (q), 148.34 (q), 168.92 (q), 193.33 (q). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 3023, 2956, 2867, 1671, 1597, 1335, 1294, 1196, 763. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%): 556 [M<sup>+</sup>+1] (87), 383 (100), 341 (10), 299 (8). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>: ber. 555.3137; gef. 555.3132. - C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub> (555.77 g/mol): ber. C 84.29, H 7.44, N 2.52; gef. C 82.76, H 7.17, N 2.28.

**B)** Nach **AAV 2** wurden 14 mg (0.12 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 51 mg (0.12 mmol) Säurechlorid **114** und 22 µl (0.12 mmol) TMSOTf in 1.2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte für 2 h bei -78 °C mit (MeMgBr)<sub>2</sub>CuCN (dargestellt nach **AAV 6** aus 33 mg (0.36 mmol) CuCN in 1.0 ml THF und 720 µl (0.72 mmol) einer 1 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung in THF). Das Rohprodukt enthielt die Diastereomere im Verhältnis >99:1 (<sup>1</sup>H NMR; die Konfiguration wurde nicht zugewiesen). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 9:1+5 % HOAc) ergab 48 mg (82 %) **165** bzw. **166** im Verhältnis >99:1 (die Konfiguration wurde nicht zugewiesen).

**(RS)-1-(2,2-Dimethylpropionyl)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (174)**



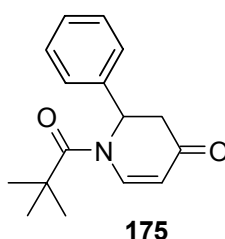
**A)** Nach **AAV 2** wurden 1.09 g (10.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 1.23 ml (10.00 mmol) Pivaloylchlorid (**83**) und 1.81 ml (10.00 mmol) TMSOTf in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 15 ml (30.00 mmol) einer 2 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 840 mg (43 %) **174**.

**174:** Farblose Kristalle, Smp.: 106-107 °C. - DC: *R<sub>f</sub>* = 0.35 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-CH), 1.36 (s, 9 H, *t*Bu), 2.32 (td, *J* = 16.7/1.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, *J* = 16.7/6.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.92 (m, 1 H, CH-N), 5.28 (dd, *J* = 8.4/1.5 Hz, 1 H, =CH-CO), 7.75 (dd, *J* = 8.4/1.6 Hz, 1 H, =CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2982 cm<sup>-1</sup>, 1662, 1587, 1300, 1170. - MS (EI, 70 eV);

$m/z$  (%): 195 [ $M^+$ ] (76), 152 (5), 111 (34), 96 (100), 85 (91). -  $C_{11}H_{17}NO_2$  (195.26 g/mol): ber. C 67.66, H 8.78, N 7.17; gef. C 67.44, H 8.79, N 7.11.

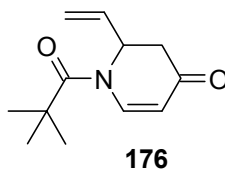
**B)** Nach **AAV 4** wurden 1.09 g (10.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 1.23 ml (10.00 mmol) Pivaloylchlorid (**83**) und 1.81 ml (10.00 mmol) TMSOTf in 50 ml Toluol umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 15 ml (30.00 mmol) einer 2 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 760 mg (39 %) **174**.

**(*RS*)-1-(2,2-Dimethylpropionyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (**175**)**



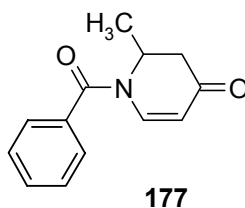
Nach **AAV 2** wurden 2.19 g (20.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 2.47 ml (20.00 mmol) Pivaloylchlorid (**83**) und 3.62 ml (20 mmol) TMSOTf in 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 20 ml (40.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 4.32 g (84 %) **175**.

**175:** Farblose Kristalle, Smp.:  $110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$ . - DC:  $R_f = 0.44$  (PE/EtOAc, 1:1). -  $400\text{ MHz } ^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (s, 9 H, *t*Bu), 2.88 (td,  $J = 16.7/1.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07 (dd,  $J = 16.7/6.8\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 5.31 (dd,  $J = 8.5/1.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.02 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 7.14-7.16 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.20-7.29 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.97 (dd,  $J = 8.5/1.5\text{ Hz}$ , 1 H,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2975\text{ cm}^{-1}$ , 2931, 1666, 1591, 1285, 1173, 1154. -  $C_{16}H_{19}NO_2$  (257.34 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 257 [ $M^+$ ] (26), 173 (10), 104 (24), 85 (14), 57 (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[93]</sup>.

**(*RS*)-1-(2,2-Dimethylpropionyl)-2-vinyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (176)**

Nach **AAV 4** wurden 2.19 g (20.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 2.47 ml (20.00 mmol) Pivaloylchlorid (**83**) und 3.62 ml (20 mmol) TMSOTf in 90 ml Toluol umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 40 ml (40.00 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 3.43 g (83 %) **176**.

**176**: Farblose Kristalle, Smp.: 60-61 °C. - DC:  $R_f = 0.37$  (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9 H, *t*Bu), 2.58 (td,  $J = 16.7/1.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2.83 (dd,  $J = 16.7/6.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 5.09 (ddd,  $J = 17.3/1.8/0.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH=CH}_2$ ), 5.20 (ddd,  $J = 10.6/1.8/0.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH=CH}_2$ ), 5.27 (dd,  $J = 8.4/1.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.39 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 5.27 (ddd,  $J = 17.3/10.6/4.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH=CH}_2$ ), 7.82 (dd,  $J = 8.4/1.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3123\text{ cm}^{-1}$ , 2982, 1659, 1590, 1282, 1168, 949. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 207 [ $\text{M}^+$ ] (61), 179 (17), 151 (22), 122 (39), 96 (52), 85 (100). -  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (207.27 g/mol): ber. C 69.54, H 8.27, N 6.76; gef. C 69.50, H 8.29, N 6.72.

**(RS)-1-Benzoyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (177)**

**A)** Nach **AAV 2** wurden 2.76 g (25.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 2.91 ml (25.00 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 4.52 ml (25.00 mmol) TMSOTf in 125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 25.00 ml (50.00 mmol) einer 2 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 3.33 g (62 %) **177**.

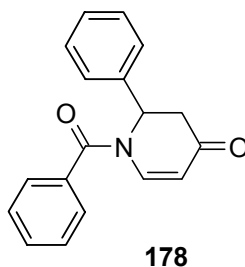
**177:** Farblose Kristalle, Smp.: 126-127 °C. - DC:  $R_f$  = 0.30 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.36 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (dt,  $J$  = 16.6/1.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.95 (dd,  $J$  = 16.6/6.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.03 (m, 1 H, CH-CH<sub>3</sub>), 5.29 (dd,  $J$  = 8.3/1.2 Hz, 1 H, =CH-CO), 7.40 (dd,  $J$  = 8.3/1.2 Hz, 1 H, =CH-N), 7.45-7.58 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3078 cm<sup>-1</sup>, 2971, 1659, 1589, 1348, 1277, 1239, 1209, 1154, 735, 629. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 215 [M<sup>+</sup>] (16), 105 (100), 77 (35). - C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (215.25 g/mol): ber. C 72.54, H 6.09, N 6.51; gef. C 72.49, H 6.15, N 6.48.

**B)** Nach **AAV 3** wurden 54.9 mg (0.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 58  $\mu$ l (0.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) in 2.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 0.50 ml (1.00 mmol) einer 2 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 65 mg (61 %) **177**.

**C)** Nach **AAV 4** wurden 2.69 g (24.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 2.86 ml (24.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 4.44 ml (24.50 mmol) TMSOTf in 125 ml THF umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 24.50 ml (49.00 mmol) einer 2 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 4.47 g (85 %) **177**.

**D)** Nach **AAV 5** wurden 54.8 mg (0.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) und 58  $\mu$ l (0.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) in 2.5 ml THF umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500  $\mu$ l (1.50 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 84 mg (78 %) **177**.

**(RS)-1-Benzoyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (178)**



**A)** Nach **AAV 2** wurden 2.74 g (25.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 2.91 ml (25.00 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 4.52 ml (25.00 mmol) TMSOTf in 125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 25.00 ml (50.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 5.52 g (80 %) **178**.

**178:** Amorpher, farbloser Feststoff, Smp.: 56-57 °C. - DC:  $R_f$  = 0.41 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.98 (dt,  $J$  = 16.8/1.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (dd,  $J$  = 16.8/6.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.35 (dd,  $J$  = 8.3/1.2, 1 H, =CH-CO), 6.07 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, CH-Ph), 7.27-7.30 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.31-7.35 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.46-7.51 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.53-7.57 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, =CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3060 cm<sup>-1</sup>, 2985, 1664, 1595, 1494, 1447, 1409, 1336, 1290, 1212, 1144, 982, 697, 630. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 277 [M<sup>+</sup>] (78), 172 (51), 105 (100), 77 (100). - C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (277.33 g/mol): ber. C 77.96, H 5.45, N 5.05; gef. C 77.85, H 5.46, N 5.03.

**B)** Nach **AAV 3** wurden 55  $\mu$ l (0.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) und 58  $\mu$ l (0.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) in 2.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500  $\mu$ l (1.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 113 mg (81 %) **178**.

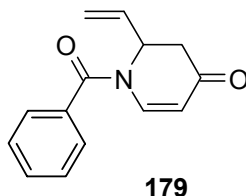


**C)** Nach **AAV 4** wurden 2.85 g (26.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 3.03 ml (26.00 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 4.70 ml (26.00 mmol) TMSOTf in 130 ml THF umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 25.00 ml (50.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 6.33 g (88 %) **178**.

**D)** Nach **AAV 5** wurden 55 µl (0.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) und 58 µl (0.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) in 2.5 ml THF umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500 µl (1.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 122 mg (89 %) **178**.

**E)** Nach **AAV 5** wurden 55 µl (0.50 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) und 58 µl (0.50 mmol) Benzoylchlorid (**169**) in 2.5 ml Toluol umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 500 µl (1.00 mmol) einer 2 M Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 123 mg (89 %) **178**.

**(RS)-1-Benzoyl-2-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (179)**

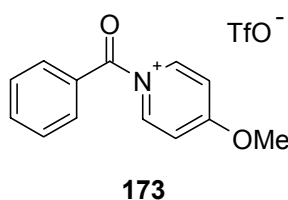


Nach **AAV 4** wurden 1.64 g (15.00 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**), 1.74 ml (15.00 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 2.72 ml (15.00 mmol) TMSOTf in 75 ml THF umgesetzt. Alkylierung erfolgte mit 30.00 ml (30.00 mmol) einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF bei -78 °C für 1 h. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 2.85 g (84 %) **179**.

**179:** Farblose Kristalle, Smp.: 109-110 °C. - DC:  $R_f$  = 0.39 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.69 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (dd,  $J$  = 16.6/6.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 5.22 (d,  $J$  = 17.3, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.27-5.33 (m, 2 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH}-\text{CO}$ ), 5.44 (m, 1 H,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 5.88 (ddd,  $J$  = 17.3/10.6/5.3, 1 H,

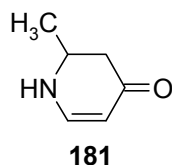
$\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.46-7.52 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH}-\text{N}$ ), 7.53-7.59 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3065 \text{ cm}^{-1}$ , 2906, 1659, 1588, 1443, 1425, 1402, 1335, 1268, 1231, 1197, 1149, 935, 736, 711, 630. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 227 [ $\text{M}^+$ ] (37), 199 (23), 185 (27), 122 (21), 105 (99), 77 (100). -  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (227.27 g/mol): ber. C 73.99, H 5.77, N 6.16; gef. C 74.03, H 5.58, N 6.07.

**$^1\text{H}$  NMR-Messung von *in situ* generiertem 1-Benzoyl-4-methoxypyridinium-trifluormethansulfonat (**173**)**



Zu einer Lösung von 30  $\mu\text{l}$  (0.26 mmol) Benzoylchlorid (**169**) und 29 mg (0.26 mmol) 4-Methoxypyridin (**61**) in 1.3 ml  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  wurden bei Raumtemperatur 47  $\mu\text{l}$  (0.26 mmol) TMSOTf gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz in ein ausgeheiztes NMR-Rohr überführt und unverzüglich  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht. Das *N*-Acylpyridiniumion **173** lag bei  $-78^\circ\text{C}$  zu 88 % vor.

**173**: 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , RT):  $\delta = 4.27$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.60-7.67 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.81-7.88 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 8.94 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H, 2 x  $\text{HC}=\text{N}$ ).

**(RS)-2-Methyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (181)**

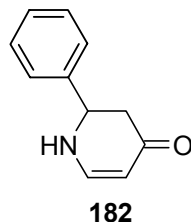
**A)** Nach **AAV 8** wurden 211 mg (1.08 mmol) **174** in 3.0 ml Methanol und 90.0 mg (3.78 mmol) Natrium in 3.0 ml Methanol für 3 h bei 80 °C umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 86 mg (72 %) **181**.

**181:** Farblose Kristalle, Smp.: 33-36 °C. - DC:  $R_f$  = 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.31 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (dd,  $J$  = 16.1/12.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (tdd,  $J$  = 16.1/5.3/1.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (m, 1 H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.86 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 5.02 (td,  $J$  = 7.5/1.0 Hz, 1 H, =CH-CO), 7.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, =CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3210 cm<sup>-1</sup>, 3024, 2964, 1617, 1534, 1240, 1176, 778. - C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO (111.14 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 112 [M<sup>+</sup>+1] (100). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO: ber. 111.0684; gef. 111.0676. - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[123]</sup>.

**B)** Nach **AAV 8** wurden 1.59 g (8.14 mmol) **174** in 27.0 ml Methanol und 655 mg (28.5 mmol) Natrium in 27.0 ml Methanol für 3 h bei RT umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 742 mg (82 %) **181**.

**C)** Nach **AAV 8** wurden 3.40 g (15.80 mmol) **177** in 55.0 ml Methanol und 1.27 g (55.35 mmol) Natrium in 55.0 ml Methanol für 2 h bei RT umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 1.51 g (86 %) **181**.

**D)** Nach **AAV 9** wurden 216 mg (1.00 mmol) **177** in 3.0 ml Methanol und 12 mg (0.52 mmol) Natrium in 3.0 ml Methanol für 0.5 h umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 102 mg (91 %) **181**.

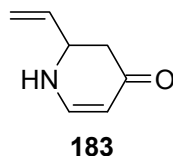
**(RS)-2-Phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (182)**

**A)** Nach **AAV 8** wurden 990 mg (3.85 mmol) **175** in 7.0 ml Methanol und 310 mg (13.5 mmol) Natrium in 7.0 ml Methanol für 3 h bei RT umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 566 mg (85 %) **182**.

**182:** Farblose Kristalle, Smp.: 92-94 °C. - DC:  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.38 (tdd,  $J = 16.3/4.9/1.2$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (dd,  $J = 16.3/15.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.61 (dd,  $J = 15.0/4.9$  Hz, 1 H, CH-Ph), 4.94 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 4.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, =CH-CO), 7.11-7.26 (m, 6 H, H<sub>aromat.</sub>, =CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3207$  cm<sup>-1</sup>, 3030, 2933, 1609, 1568, 1234, 1206, 1164, 776, 698. - C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.22 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 173 [M<sup>+</sup>] (55), 104 (100), 77 (14). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO: ber. 173.0841; gef. 173.0849. - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[123]</sup>.

**B)** Nach **AAV 8** wurden 4.78 g (17.27 mmol) **178** in 29 ml Methanol und 1.39 g (60.49 mmol) Natrium in 29 ml Methanol für 3 h bei RT umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 2.51 g (84 %) **182**.

**C)** Nach **AAV 9** wurden 277 mg (1.00 mmol) **178** in 3.0 ml Methanol und 12 mg (0.52 mmol) Natrium in 3.0 ml Methanol für 0.5 h umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 164 mg (95 %) **182**.

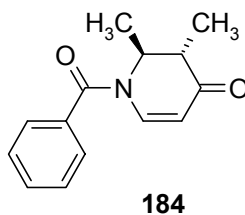
**(RS)-2-Vinyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (183)**

**A)** Nach **AAV 8** wurden 3.00 g (14.40 mmol) **176** in 25 ml Methanol und 1.16 g (50.00 mmol) Natrium in 25 ml Methanol für 3 h bei RT umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 1.47 g (83 %) **183**.

**183:** Farblose Kristalle, Smp.: 59-60 °C. - DC:  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.50$  (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CO), 4.20 (m, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 4.88 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 5.06 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, =CH-CO), 5.24 (dt,  $J = 10.2/1.0$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.31 (dt,  $J = 17.2/1.0$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.91 (ddd,  $J = 17.2/10.2/7.0$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.18 (t,  $J = 7.3$ , 1 H, N-CH=). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3238$  cm<sup>-1</sup>, 3029, 2925, 1621, 1578, 1525, 1238, 1172, 954, 783. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>):  $m/z$  (%): 124 [M<sup>+</sup>+1] (100). - C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO (123.16 g/mol): ber. C 68.27, H 7.37, N 11.37; gef. C 68.14, H 7.41, N 11.22.

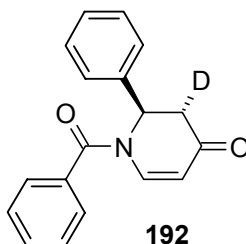
**B)** Nach **AAV 8** wurden 114 mg (0.50 mmol) **179** in 1.5 ml Methanol und 40 mg (1.75 mmol) Natrium in 1.5 ml Methanol für 3 h umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 51.7 mg (84 %) **183**.

**C)** Nach **AAV 9** wurden 227 mg (1.00 mmol) **179** in 3 ml Methanol und 12 mg (0.52 mmol) Natrium in 3 ml Methanol für 0.5 h umgesetzt. Reinigung durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9.5:0.5) ergab 113 mg (92 %) **183**.

**(2*RS*,3*RS*)-1-Benzoyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (184)**

Nach **AAV 10** wurden 1.00 g (4.65 mmol) **177** in 60 ml THF, 5.35 ml (5.35 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 872  $\mu$ l (14.0 mmol) Methyljodid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt **184** in diastereomerenreiner Form (*ds* > 99:1,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 970 mg (91 %) **184** (*ds* > 99:1,  $^1\text{H}$  NMR).

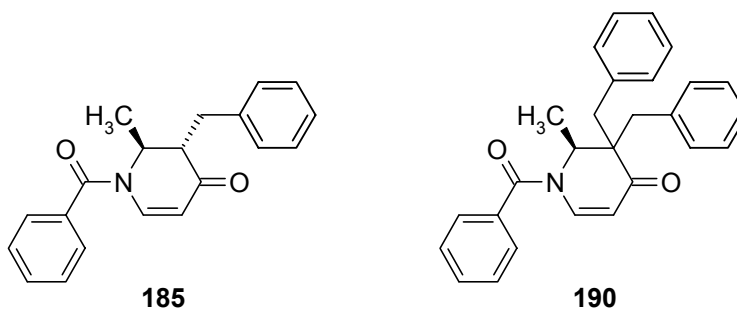
**184**: Farblose Kristalle, Smp.: 108-109 °C. - DC:  $R_f$  = 0.32 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 1.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 2.18 (qt,  $J$  = 7.4/1.2 Hz, 1 H, CH-CO), 4.66 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, CH-N), 5.21 (dd,  $J$  = 8.2/1.2 Hz, 1 H, =CH-CO), 7.36 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, =CH-N), 7.45-7.58 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2922  $\text{cm}^{-1}$ , 1657, 1636, 1341, 630. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 229 [ $\text{M}^+$ ] (14), 124 (8), 105 (100), 77 (34). -  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (229.28 g/mol): ber. C 73.34, H 6.59, N 6.11; gef. C 73.29, H 6.59, N 6.15.

**(2*RS*,3*SR*)-1-Benzoyl-3-benzyl-2-deutero-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (192)**

Eine Lösung von 61 mg (0.22 mmol) **178** in 2.3 ml THF wurde bei -78 °C mit 250 µl (0.25 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF versetzt. Nach 1 h bei -78 °C wurden 2.0 ml Deuteriumoxid zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt **192** in diastereomerenreiner Form (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR) bei einem Deuterierungsgrad von 98 %. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 57 mg (93 %) **192** (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR) und **178** im Verhältnis **192/178** = 98:2 .

**192**: DC: *R<sub>f</sub>* = 0.41 (PE/EtOAc, 1:1). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.96 (s, 1 H, CH-D), 5.35 (dd, *J* = 8.4/1.3 Hz, 1 H, =CH-CO), 6.07 (s, 1 H, CH-Ph), 7.26-7.35 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.45-7.50 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.52-7.57 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, =CH-N). - C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>D (278.33 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%): 279 [M<sup>+</sup>+1] (100), 174 (9), 122 (17), 105 (43).

**(2*RS*,3*RS*)-1-Benzoyl-3-benzyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (185) und (2*RS*)-1-Benzoyl-3,3-dibenzyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (190)**



**A)** Nach **AAV 10** wurden 50 mg (0.23 mmol) **177** in 2.5 ml THF, 246  $\mu$ l (0.26 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 82  $\mu$ l (0.69 mmol) Benzylbromid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt **185** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 58 mg (81 %) **185** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ) und 9 mg (10 %) **190**.

**185:** Farblose Kristalle, Smp.: 84-85 °C. - DC:  $R_f = 0.24$  (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.53 (ddt,  $J = 10.5/4.8/1.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2.77 (dd,  $J = 13.7/10.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 13.7/4.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 5.29 (dd,  $J = 8.2/1.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.14 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.24 (tt,  $J = 7.4/1.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.30 (tt,  $J = 7.4/1.6$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.38 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.47-7.53 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ), 7.57 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3070$   $\text{cm}^{-1}$ , 3024, 2922, 1658, 1587, 1495, 1450, 1423, 1336, 1276, 1216, 1151, 704. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 306 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100), 105 (7). -  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (229.28 g/mol): ber. C 78.66, H 6.27, N 4.59; gef. C 78.56, H 6.22, N 4.62.

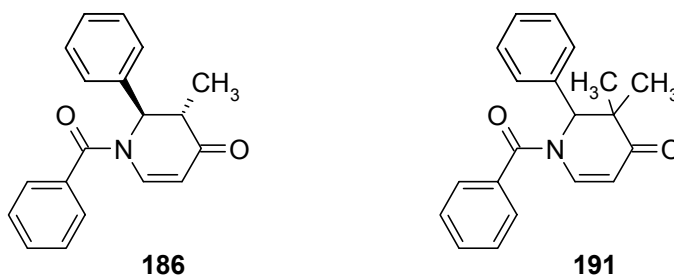
**190:** Farblose Kristalle. - DC:  $R_f = 0.41$  (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.96 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.09 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.99 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 5.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.04-7.10 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.20-7.37 (m, 11 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ), 7.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.52 (tt,  $J = 7.5/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060$   $\text{cm}^{-1}$ , 3028, 2929, 2851, 1667, 1597, 1494, 1450, 1422, 1335, 1276, 1154, 699. -  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$



(395.51 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 395 (100) [ $M^+$ ], 380 (53), 366 (19), 343 (20), 329 (26), 319 (100). - HRMS (EI, 70 eV) für  $C_{27}H_{25}NO_2$ : ber. 395.1885; gef. 395.1874.

**B)** Nach **AAV 11** wurden 50 mg (0.23 mmol) **177** in 2.5 ml THF, 246  $\mu$ l (0.26 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 150 mg (0.69 mmol) Benzyljodid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt **185** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1H$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 68 mg (96 %) **185** ( $ds > 99:1$ ,  $^1H$  NMR).

**(2RS,3SR)-1-Benzoyl-3-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (186) und (2RS)-1-Benzoyl-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (191)**

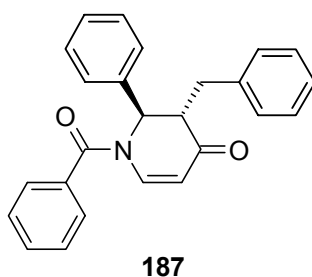


Nach **AAV 10** wurden 2.10 g (7.58 mmol) **178** in 100 ml THF, 870  $\mu$ l (0.87 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 1.39 ml (22.75 mmol) Methyljodid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt **186** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1H$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 6:4) ergab 1.98 g (90 %) **186** ( $ds > 99:1$ ,  $^1H$  NMR) und 16 mg (0.7 %) **191**.

**186:** Farblose Kristalle, Smp.: 87-88 °C. - DC:  $R_f = 0.33$  (PE/EtOAc, 6:4). - 400 MHz  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.46$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 2.94 (qt,  $J = 7.4/0.9$  Hz, 1 H,  $CH-CO$ ), 5.28 (dd,  $J = 8.3/0.9$  Hz, 1 H,  $=CH-CO$ ), 5.71 ( $s_{br}$ , 1 H,  $CH-N$ ), 7.24-7.29 (m, 3 H,  $H_{aromat.}$ ), 7.29-7.34 (m, 2 H,  $H_{aromat.}$ ), 7.45-7.50 (m, 2 H,  $H_{aromat.}$ ), 7.51-7.54 (m, 2 H,  $H_{aromat.}$ ), 7.56 (dt,  $J = 7.2/1.6$  Hz, 1 H,  $H_{aromat.}$ ), 7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H,  $=CH-N$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3069$   $cm^{-1}$ , 2924, 2852, 1659, 1594, 1494, 1447, 1423, 1342, 1265, 1215, 1150. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 291 (23) [ $M^+$ ], 186 (22), 105 (100), 77 (33). -  $C_{19}H_{17}NO_2$  (291.35 g/mol): ber. C 78.33, H 5.88, N 4.81; gef. C 78.30, H 5.72, N 4.78.

**191:** Farblose Kristalle. - DC:  $R_f = 0.48$  (PE/EtOAc, 6:4). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.97$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 5.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.42 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{CH-N}$ ), 7.23-7.60 (m, 11 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3067\text{ cm}^{-1}$ , 2985, 2928, 1663, 1598, 1491, 1445, 1427, 1331, 1295, 1270, 1224, 1163, 730, 700. -  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (305.38 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 305 (18) [ $\text{M}^+$ ], 200 (58), 132 (30), 105 (100), 77 (47). - HRMS (EI, 70 eV) für  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : ber. 305.1416; gef. 305.1461.

**(2*RS*,3*SR*)-1-Benzoyl-3-benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (187)**

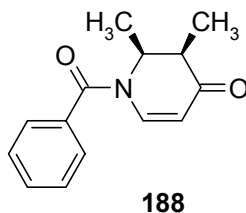


**A)** Nach **AAV 11** wurden 1.00 g (3.60 mmol) **178** in 36 ml THF, 4.10 ml (4.10 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 2.35 g (10.8 mmol) Benzyljodid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt **187** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 1.22 g (92 %) **187** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**187:** Farblose Kristalle, Smp.: 139-140 °C. - DC:  $R_f = 0.26$  (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.90$  (dd,  $J = 13.3/10.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07 (dd,  $J = 10.8/4.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3.16 (dd,  $J = 13.3/4.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 5.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.66 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 7.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.19-7.30 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.41-7.60 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ), 7.63-7.78 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3026\text{ cm}^{-1}$ , 2926, 1680, 1660, 1592, 1494, 1448, 1423, 1345, 1272, 1210, 1148, 699. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 367 (14) [ $\text{M}^+$ ], 276 (10), 262 (30), 193 (42), 115 (15), 105 (100), 77 (58). -  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (291.35 g/mol): ber. C 81.72, H 5.76, N 3.81; gef. C 81.44, H 5.69, N 3.74.

**B)** Nach **AAV 10** wurden 3.27 g (11.84 mmol) **178** in 150 ml THF, 12.9 ml (13.62 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 4.29 ml (33.52 mmol) Benzylbromid eingesetzt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomergemisch von **187/189** im Verhältnis 94:6 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 3.71 g (86 %) **187** und 238 mg (5 %) **189**.

**(2*RS*,3*SR*)-1-Benzoyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (188)**



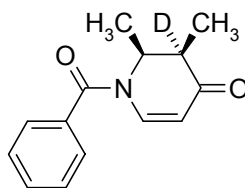
**A)** Eine Lösung von 50 mg (0.22 mmol) **184** in 1.5 ml THF wurde während 12 min zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von LDA gegeben (dargestellt aus 62  $\mu\text{l}$  (0.44 mmol) Diisopropylamin und 275  $\mu\text{l}$  (0.44 mmol) *n*BuLi (1.6 M Lösung in Hexan) in 1 ml THF). Nach 1 h wurde diese Lösung zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 162  $\mu\text{l}$  (1.10 mmol) Salicylsäureethylester in 1.5 ml THF kanüliert und für 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Auf Zugabe von 51  $\mu\text{l}$  (0.88 mmol) konz. HOAc wurde langsam auf RT erwärmt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt **188** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 42 mg (82 %) **188** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**188:** Farblose Kristalle, Smp.:  $111\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$ . - DC:  $R_f = 0.22$  (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 1.20 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 2.98 (qd,  $J = 7.0/5.6\text{ Hz}$ , 1 H, CH-CO), 4.87 (m, 1 H, CH-N), 5.25 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.33 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.44-7.64 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3076\text{ cm}^{-1}$ , 2968, 2931, 2873, 1661, 1592, 1448, 1427, 1349, 1307, 1257, 1212, 1156, 1080, 841, 808, 786, 735, 669, 628. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 230 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100), 126 (14), 105 (56). -  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (229.28 g/mol): ber. C 73.34, H 6.59, N 6.11; gef. C 73.42, H 6.15, N 6.15.

**B)** Eine Lösung von 50 mg (0.22 mmol) **184** in 1.5 ml THF wurde während 12 min zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von LDA gegeben (dargestellt aus 62 µl (0.44 mmol) Diisopropylamin und 275 µl (0.44 mmol) *n*BuLi (1.6 M Lösung in Hexan) in 1 ml THF). Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde 1 ml 2 N HCl zugegeben, langsam auf RT erwärmt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **188/184** im Verhältnis 99:1 (<sup>1</sup>H NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 42 mg (83 %) eines Diastereomerengemisches von **188/184** = 99:1 (<sup>1</sup>H NMR).

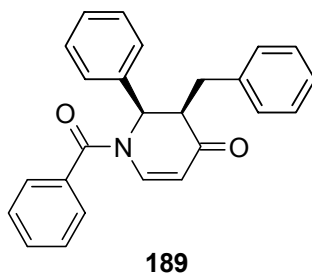
**C)** Eine Lösung von 400 mg (1.74 mmol) **184** in 14 ml THF wurde bei RT während 1 h zu einer Lösung von 3.50 ml (3.50 mmol) 1 M LiHMDS (in THF) in 14 ml THF gegeben. Nach 2 h wurde diese Lösung zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 1.28 ml (8.70 mmol) Salicylsäureethylester in 12 ml THF kanüliert und für 1 h gerührt. Auf Zugabe von 400 µl (6.90 mmol) konz. HOAc wurde langsam auf RT erwärmt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt **188** in diastereomerenreiner Form (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 340 mg (85 %) **188** (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR).

**D)** Eine Lösung von 46 mg (0.20 mmol) **184** in 2 ml THF wurde während 1 h zu einer Lösung von 378 µl (0.40 mmol) 1 M LiHMDS (in THF) in 16 ml THF bei RT gegeben. Nach 2 h wurde diese Lösung auf -78 °C abgekühlt und mit 1 ml 2 N HCl versetzt. Nach Auftauen auf RT wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **188/184** im Verhältnis 99:1 (<sup>1</sup>H NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 37 mg (81 %) eines Diastereomerengemisches von **188/184** = 99:1 (<sup>1</sup>H NMR).

**(2*RS*,3*SR*)-1-Benzoyl-3-deutero-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (200)****200**

Eine Lösung von 50 mg (0.22 mmol) **184** in 1.5 ml THF wurde während 12 min zu einer Lösung von LDA in 1 ml THF (dargestellt aus 62  $\mu$ l (0.44 mmol) Diisopropylamin und 275  $\mu$ l (0.44 mmol) *n*BuLi (1.6 M Lösung in Hexan) bei -78 °C gegeben und für 1 h gerührt. Auf Zugabe von 1 ml D<sub>2</sub>O wurde langsam auf RT erwärmt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1) ergab 38.4 mg (77%) eines Gemisches von **200** mit 96 %*de* und **188/184** = 79:21 bei einem Deuterierungsgrad von 89 %.

**200**: DC:  $R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CD), 1.20 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-CH), 4.87 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, CH-N), 5.26 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, =CH-CO), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, =CH-N), 7.44-7.61 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3076 cm<sup>-1</sup>, 2969, 2872, 1662, 1593, 1447, 1426, 1348, 1285, 1238, 1207, 1162, 1084, 841, 787, 734, 714, 626. - C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>DNO<sub>2</sub> (230.29 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 231 [M<sup>+</sup>+1] (100), 179 (57), 105 (20), 104 (33).

**(2*RS*,3*SR*)-1-Benzoyl-3-benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (189)**

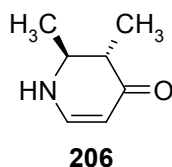
**A)** Eine Lösung von 46 mg (0.13 mmol) **187** in 1.5 ml THF wurde bei RT während 1 h zu einer Lösung von 250  $\mu$ l (0.25 mmol) 1 M LiHMDS (in THF) in 1 ml THF gegeben. Nach 2 h wurde auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit einer Lösung von 92  $\mu$ l (0.60 mmol) Salicylsäureethylester in 1.0 ml THF versetzt und für 1 h gerührt. Auf Zugabe von 29  $\mu$ l (0.50 mmol) konz. HOAc wurde langsam auf RT erwärmt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **189/187** im Verhältnis 94:6 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 38 mg (83 %) eines Gemisches von **189** und **187** im Verhältnis = 94:6 ( $^1\text{H}$  NMR).

**189:** Farblose Kristalle, Smp.:  $224\text{--}225\text{ }^{\circ}\text{C}$ . - DC:  $R_f = 0.27$  (PE/EtOAc, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.24$  (dd,  $J = 14.3/9.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.47-3.59 (m, 2 H,  $\text{CH-CO}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH-N}$ ), 7.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.17-7.45 (m, 12 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.45-7.58 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060\text{ cm}^{-1}$ , 3027, 2924, 1663, 1596, 1493, 1446, 1422, 1329, 1225, 1147, 697. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 367 (21) [ $\text{M}^+$ ], 262 (64), 193 (79), 115 (24), 105 (100), 77 (85). -  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (291.35 g/mol): ber. C 81.72, H 5.76, N 3.81; gef. C 81.57, H 5.76, N 3.74.

**B)** Eine Lösung von 46 mg (0.13 mmol) **187** in 1.5 ml THF wurde bei RT während 1 h zu einer Lösung von 250  $\mu$ l (0.25 mmol) 1 M LiHMDS (in THF) in 1 ml THF gegeben. Nach 2 h wurde auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 1 ml 2 N HCl versetzt. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  und ges. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

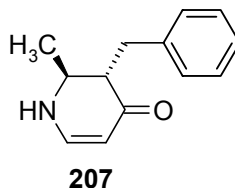
getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **189** und **187** im Verhältnis 97:3 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3) ergab 36 mg (78 %) eines Gemisches von **189** und **187** (97:3,  $^1\text{H}$  NMR).

**(2*RS*,3*RS*)-2,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (206)**



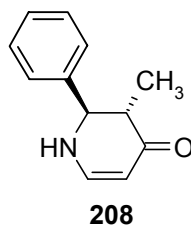
Nach **AAV 9** wurden 500 g (2.18 mmol) **184** in 6 ml Methanol und 15 mg (0.65 mmol) Natrium in 4 ml Methanol während 30 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **206** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC an ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 256 mg (94 %) **206** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**206**: Farblose Kristalle, Smp.: 68-69 °C. - DC:  $R_f = 0.20$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 1.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 2.17 (dq,  $J = 11.0/7.0$  Hz, 1 H, CH-CO), 3.38 (dq,  $J = 11.0/6.5/1.5$  Hz, 1 H, CH-N), 4.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.04 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, NH), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3427$   $\text{cm}^{-1}$ , 2923, 2854, 1636, 1023. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 125 [ $\text{M}^+$ ] (79), 110 (25), 96 (18), 82 (28), 70 (100). -  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$  (125.17 g/mol): ber. C 67.17, H 8.86, N 11.19; gef. C 66.96, H 8.87, N 11.11.

**(2*RS*,3*RS*)-3-Benzyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (207)**

Nach **AAV 9** wurden 800 mg (2.62 mmol) **185** in 17 ml Methanol und 32 mg (1.39 mmol) Natrium in 4 ml Methanol während 35 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **207** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 517 mg (98 %) **207** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).

**207**: Farblose Kristalle, Smp.: 113-114 °C. - DC:  $R_f = 0.26$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.17$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2.79 (dd,  $J = 13.8/10.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 13.8/4.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 4.97 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 5.01 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.18-7.24 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.26-7.31 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3253$   $\text{cm}^{-1}$ , 3020, 2967, 2922, 1616, 1573, 1512, 1443, 1401, 1241, 1198, 770, 701. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 201 [ $\text{M}^+$ ] (88), 186 (21), 158 (13), 124 (31), 117 (100), 110 (59), 91 (69). -  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  (201.27 g/mol): ber. C 77.58, H 7.51, N 6.96; gef. C 77.28, H 7.50, N 6.93.

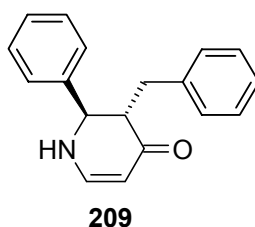
**(2*RS*,3*SR*)-3-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (208)**

Nach **AAV 9** wurden 1.00 g (3.43 mmol) **186** in 21 ml Methanol und 40 mg (1.74 mmol) Natrium in 5 ml Methanol während 40 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **208** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 610 mg (95 %) **208** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).



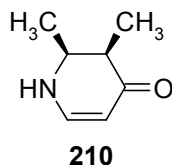
**208:** Farblose Kristalle, Smp.: 174-175 °C. - DC:  $R_f = 0.28$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 4.29 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 4.96 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 5.12 (dd,  $J = 7.3/1.2$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.33-7.41 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3303$   $\text{cm}^{-1}$ , 3060, 3032, 2967, 2926, 1558, 1231, 1183, 768, 700. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 187 [ $\text{M}^+$ ] (66), 118 (100), 117 (87), 91 (21). -  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$  (187.24 g/mol): ber. C 76.98, H 7.00, N 7.48; gef. C 76.76, H 6.95, N 7.55.

**(2*RS*,3*SR*)-3-Benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (209)**



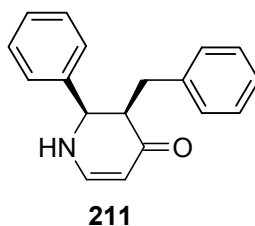
Nach **AAV 9** wurden 400 mg (1.09 mmol) **187** in 7 ml Methanol und 13 mg (0.56 mmol) Natrium in 3 ml Methanol während 70 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **209** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 274 mg (95 %) **209** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**209:** Farblose Kristalle, Smp.: 129-130 °C. - DC:  $R_f = 0.21$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.85$ -2.93 (m, 2 H,  $\text{CH-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J = 17.0/8.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (dd,  $J = 6.1/2.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.10 (dt,  $J = 7.5/1.6$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.22 (s<sub>br</sub>, 1 H, N-H), 7.07-7.32 (m, 11 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3222$   $\text{cm}^{-1}$ , 3025, 2922, 1621, 1564, 1521, 1211, 1174, 698. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 263 [ $\text{M}^+$ ] (100), 193 (30), 172 (53), 115 (42), 106 (66), 91 (53), 77 (20). -  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$  (263.34 g/mol): ber. C 82.10, H 6.51, N 5.32; gef. C 81.88, H 6.52, N 5.28.

**(2*RS*,3*SR*)-2,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (210)**

Nach **AAV 9** wurden 230 g (1.00 mmol) **188** in 6.5 ml Methanol und 7 mg (0.30 mmol) Natrium in 1.6 ml Methanol während 45 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **210** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 120 mg (96 %) **210** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).

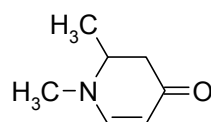
**210**: Farblose Kristalle, Smp.: 74-75 °C. - DC:  $R_f = 0.20$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.00$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 1.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-N}$ ), 2.22 (qd,  $J = 7.3/4.5$  Hz, 1 H, CH-CO), 3.77 (m, 1 H, CH-N), 4.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 5.26 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, NH), 7.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3278$   $\text{cm}^{-1}$ , 2925, 1618, 1238. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 126 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100). -  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$  (125.17 g/mol): ber. C 67.17, H 8.86, N 11.19; gef. C 67.16, H 8.87, N 11.13.

**(2*RS*,3*RS*)-3-Benzyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (211)**

Nach **AAV 9** wurden 200 mg (0.54 mmol) **189** in 3.5 ml Methanol und 6 mg (0.26 mmol) Natrium in 1.5 ml Methanol während 75 min umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **211** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 135 mg (95 %) **211** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).

**211:** Farblose Kristalle, Smp.: 141-142 °C. - DC:  $R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.47$  (dd,  $J = 14.2/7.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3.08 (dd,  $J = 14.2/7.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.77 (dd,  $J = 5.4/1.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.05 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 5.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.91-6.95 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.13 (tt,  $J = 7.3/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.15-7.19 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ,  $=\text{CH-N}$ ), 7.21 (dd,  $J = 7.6/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.31-7.40 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3190\text{ cm}^{-1}$ , 3021, 2926, 1623, 1565, 1214, 699. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 263 [ $\text{M}^+$ ] (100), 193 (33), 179 (24), 172 (52), 158 (16), 144 (12), 130 (20), 115 (43), 106 (77), 91 (65), 77 (21). -  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$  (263.34 g/mol): ber. C 82.10, H 6.51, N 5.32; gef. C 81.84, H 6.43, N 5.29.

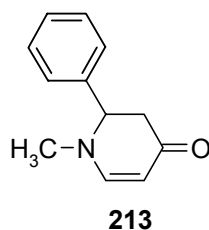
**(*RS*)-1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-pyridin-4-on (212)**



**212**

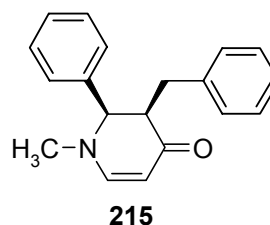
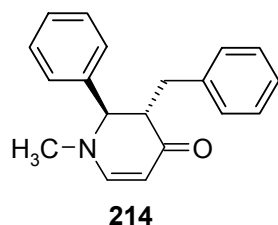
Nach **AAV 12** wurden 500 mg (4.50 mmol) **181** in 45 ml THF, 4.75 ml (4.75 mmol) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF und 562  $\mu\text{l}$  (9.00 mmol) Methyljodid eingesetzt. Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 518 mg (91 %) **212**.

**212:** Farbloses Öl. - DC:  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 2.19 (dd,  $J = 16.3/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 (dd,  $J = 16.3/6.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.98 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 3.53 (m, 1 H,  $\text{CH-CH}_3$ ), 4.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2972\text{ cm}^{-1}$ , 2931, 1585, 1424, 1378, 1344, 1187, 1115, 1022, 762. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 126 [ $\text{M}^++1$ ] (100), 125 (10), 124 (15). -  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$  (125.16 g/mol): ber. C 67.17, H 8.86, N 11.19; gef. C 67.06, H 9.05, N 11.14.

**(RS)-1-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (213)**

Nach **AAV 12** wurden 900 mg (5.20 mmol) **182** in 55 ml THF, 5.75 ml (5.75 mmol) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF und 650  $\mu$ l (10.40 mmol) Methyljodid eingesetzt. Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 914 mg (94 %) **213**.

**213**: Farblose Kristalle, Smp.: 107-108 °C. - DC:  $R_f = 0.33$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.68$  (dd,  $J = 16.6/9.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (dd,  $J = 16.6/6.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 104.45 (dd,  $J = 9.6/6.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.27-7.37 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2920\text{ cm}^{-1}$ , 2887, 1625, 1590, 1571, 1481, 1449, 1416, 1373, 1347, 1227, 1184, 753, 708. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 187 [ $\text{M}^+$ ] (66), 159 (18), 110 (18), 104 (100), 77 (12). -  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$  (187.24 g/mol): ber. C 76.98, H 7.00, N 7.48; gef. C 76.82, 7.02, N 7.45.

**(2RS,3SR)-3-Benzyl-1-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (214) und (2RS,3RS)-3-Benzyl-1-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-on (215)**

**A)** Nach **AAV 11** wurden 300 mg (1.60 mmol) **213** in 21 ml THF, 1.85 ml (1.85 mmol) einer 1 M Lösung von LiHMDS in THF und 580  $\mu$ l (4.80 mmol) Benzylbromid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **214** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 408 mg (92 %) **214** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**214:** Farblose Kristalle, Smp.: 77-78 °C. - DC:  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.67$  (dddd,  $J = 11.3/4.2/1.9/0.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 2.77 (dd,  $J = 13.6/11.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.15 (dd,  $J = 13.6/4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 4.97 (dd,  $J = 7.5/0.9$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.96-7.00 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.13 (dd,  $J = 7.5/0.8$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.18-7.29 (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3028\text{ cm}^{-1}$ , 2949, 2905, 1641, 1594, 1490, 1448, 1422, 1344, 1173, 781, 750, 703. - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 277 [ $\text{M}^+$ ] (100), 200 (14), 193 (43), 186 (36), 178 (20), 146 (25), 115 (49), 91 (60). - HRMS (EI, 70 eV) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ : ber. 277.1467; gef. 277.1476. -  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$  (277.37 g/mol): ber. C 82.28, H 6.90, N 5.05; gef. C 81.93, H 7.20, N 5.06.

**B)** Nach **AAV 12** wurden 75 mg (0.28 mmol) **209** in 3 ml THF, 160  $\mu\text{l}$  (0.32 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF und 35  $\mu\text{l}$  (0.84 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **214/215** im Verhältnis 93:7 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 74 mg (92 %) eines Gemisches von **214/215** (93:7,  $^1\text{H}$  NMR).

**215:** DC:  $R_f = 0.37$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.07$  (dd,  $J = 14.7/10.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 (ddd,  $J = 10.9/7.6/3.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 3.58 (dd,  $J = 14.7/3.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.00 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-CO}$ ), 6.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CH-N}$ ), 7.00 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 7.19-7.36 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ).

**C)** Im Unterschied zur Umsetzung **B)** betrug die Reaktionszeit für die Alkylierung 7 h. Es wurden 50 mg (0.19 mmol) **209** in 2 ml THF, 107  $\mu\text{l}$  (0.21 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF und 23  $\mu\text{l}$  (0.56 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **214/215** im Verhältnis 91:9 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 51 mg (94 %) eines Gemisches von **214/215** = 91:9 ( $^1\text{H}$  NMR).

**D)** Im Unterschied zur Umsetzung **B)** wurde das Dihydropyridon **211** eingesetzt. Es wurden 25 mg (0.09 mmol) **211** in 1.5 ml THF, 54  $\mu\text{l}$  (0.11 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF und 12  $\mu\text{l}$  (0.28 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomerengemisch von **214/215** im Verhältnis 82:18 ( $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 23 mg (88 %) eines Gemisches von **214/215** = 82:18 ( $^1\text{H}$  NMR).

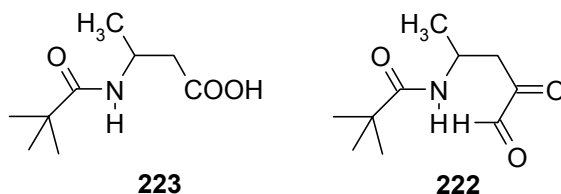
**E)** Im Unterschied zur Umsetzung **B)** wurden 0.85 Äquivalente NaHMDS verwendet. Es wurden 30 mg (0.11 mmol) **209** in 1.5 ml THF, 48  $\mu$ l (0.10 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF und 14  $\mu$ l (0.33 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt **214** und **209** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 25 mg (80 %) **214** und 4 mg (13 %) **209** (beide mit  $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**F)** Im Unterschied zur Umsetzung **B)** wurden 0.85 Äquivalente NaHMDS und Dihydropyridon **211** verwendet. Es wurden 25 mg (0.09 mmol) **169** in 1.5 ml THF, 39  $\mu$ l (0.08 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF und 12  $\mu$ l (0.28 mmol) Methyljodid umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt ein Diastereomergemisch von **215/214** = 95:5 ( $^1\text{H}$  NMR) sowie **211** in diastereomerenreiner Form ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Reinigung durch SC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) ergab 21 mg (81 %) eines Gemisches von **215/214** = 95:5 und 3 mg (12 %) **211** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**G)** Eine Lösung von 30 mg (0.10 mmol) **214** in 1 ml THF wurde bei RT mit einer Lösung von 4  $\mu$ l (0.10 mmol) Methanol und 25  $\mu$ l (0.05 mmol) einer 2 M Lösung von NaHMDS (in THF) in 1 ml THF versetzt. Nach 25 h wurde mit 2 N NaOH versetzt und 5 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Diastereomerenverhältnis von **214/215** betrug 89:11.

**H)** Im Unterschied zur Umsetzung G) wurde für 93 h bei RT gerührt. Das Diastereomerenverhältnis von **214/215** betrug 87:13.

**(*RS*)-3-(2,2-Dimethylpropionylamino)butansäure (223) und 2,2-Dimethyl-*N*-[(*RS*)-1-methyl-3,4-dioxobutyl]propionamid (222)**



**A)** Zu einer Lösung von 39 mg (0.20 mmol) **174** in 1.5 ml Wasser wurden 193 mg (0.90 mmol) NaIO<sub>4</sub> gegeben und für 90 min bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 2 N HCl angesäuert, 4 mal mit EtOAc extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 24 mg (64 %) **223** und 3 mg (8 %) **222**.

**223:** Farblose Kristalle, Smp.: 117-120 °C. - DC:  $R_f = 0.30$  (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.15$  (s, 9 H, *t*Bu), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (dd,  $J = 12.0/5.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.31 (m, 1 H, CH), 6.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, NH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3417$  cm<sup>-1</sup>, 2969, 1714, 1618, 1523. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 188 [M<sup>+</sup>+1] (30), 170 (100), 114 (24), 103 (56), 87 (38). - C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (187.24 g/mol): ber. C 57.73, H 9.15, N 7.48; gef. C 57.47, H 9.34, N 7.36.

**222:** Farblose Kristalle, Smp.: 68 °C. - DC:  $R_f = 0.61$  (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.29$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH-CH<sub>3</sub>), 2.71 (dd,  $J = 16.1/5.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.09 (dd,  $J = 16.1/10.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.91 (m, 1 H, CH-N), 9.24 (s, 1 H, CHO). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 17.34$  (CH<sub>3</sub>-CH), 27.91 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.19 (CH<sub>2</sub>), 41.73 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47.03 (CH-N), 166.00 (HC=O), 175.91 (N-C=O), 183.79 (O=C-CHO). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2977$  cm<sup>-1</sup>, 1726, 1665, 1306, 1226, 1158. - C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (199.25 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 199 (3) [M<sup>+</sup>], 142 (11), 114 (29), 85 (13), 57 (100). - HRMS (EI, 70 eV) für: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>: ber.: 142.0504; gef.: 142.0481; C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>: ber.: 114.0555; gef.: 114.0556.

**B)** Zu einer Lösung von 57 mg (0.29 mmol) **222** in 1.5 ml 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden 100 mg (0.46 mmol) NaIO<sub>4</sub> gegeben und für 2 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 2 N HCl angesäuert, 4 mal mit EtOAc extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 35 mg (64 %) **223**.

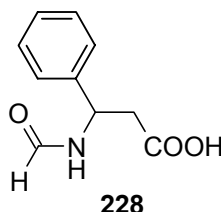
**C)** Eine Lösung von 98 mg (0.50 mmol) **174** und 656 mg (2.48 mmol) 18-Krone-6 in 5.6 ml Benzol wurden bei RT mit 392 mg (2.48 mmol)  $\text{KMnO}_4$  versetzt und für 20 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz bis zur Entfärbung mit ges.  $\text{NaHSO}_3$  versetzt, mit 6 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 11 mg (12 %) **223** und 17 mg (17 %) **222**.

**D)** Eine Suspension von 98 mg (0.50 mmol) **174** in 14.0 ml Wasser wurde bei RT mit 108 mg (0.80 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 769 mg (3.60 mmol)  $\text{NaIO}_4$  in 10.0 ml Wasser und 32 mg (0.20 mmol)  $\text{KMnO}_4$  in 0.6 ml Wasser versetzt. Nach 4 h Rühren wurde mit 2 N HCl angesäuert, und es wurden mit 79 mg (0.50 mmol)  $\text{KMnO}_4$  in 1.5 ml Wasser und 321 mg (1.50 mmol)  $\text{NaIO}_4$  zugegeben. Nach weiteren 4 h Rühren wurde mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 7 mg (7 %) **223** und 43 mg (43 %) **222**.

**E)** Zu einer Lösung von 98 mg (0.50 mmol) **174** in 1.0 ml  $\text{CCl}_4$  und 1.0 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  wurden bei RT 589 mg (2.70 mmol)  $\text{NaIO}_4$  sowie eine Lösung von 5 mg (0.025 mmol)  $\text{RuCl}_3$  in 2.7 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben. Nach 5 h Rühren wurde bis zur Entfärbung der organischen Phase mit ges.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung versetzt, mit 2 N HCl angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 66 mg (66 %) **222** und 5 mg (5 %) **223**.

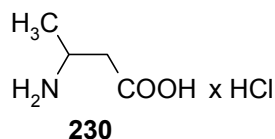
**F)** Zu einer Lösung von 98 mg (0.50 mmol) **174** in 1.5 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und 1.5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden bei RT 589 mg (2.70 mmol)  $\text{NaIO}_4$  und 311  $\mu\text{l}$  (0.025 mmol) einer 2.5 % Lösung von  $\text{OsO}_4$  in *tert*-BuOH gegeben. Nach 6 h Rühren wurde bis zur Entfärbung der organischen Phase mit ges.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung versetzt, mit 2 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 1:1 + 5 % HOAc) ergab 9 mg (10 %) **223** und 69 mg (69 %) **222**.



**(RS)-3-Formylamino-3-phenyl-propansäure (228)**

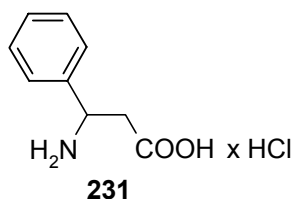
Zu einer Lösung von 62 mg (0.36 mmol) **182** in 2.2 ml Wasser und 0.5 ml MeOH wurden 347 mg (1.62 mmol) NaIO<sub>4</sub> gegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wurde mit 2 N HCl angesäuert und 10 mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Reinigung durch SC (EtOAc/MeOH, 96:4 + 1 % HOAc) ergab 36 mg (51 %) **228**.

**228**: Farblose Kristalle, Smp.: 124-125 °C. - DC:  $R_f$  = 0.15 (EtOAc/MeOH, 96:4 + 1 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 2.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.95 (m, 0.29 x 1 H, CH-Ph), 5.45 (dd,  $J$  = 14.4/6.9 Hz, 0.71 x 1 H, CH-Ph), 7.12 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 0.71 x 1 H, NH), 7.32 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.84 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 0.29 x 1 H, NH), 8.1 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 0.29 x 1 H, CH=O), 8.15 (s, 0.71 x 1 H, CH=O); (Rotamerenverhältnis ~0.29/0.71). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3378 cm<sup>-1</sup>, 3034, 2919, 1714, 1614, 1389, 1341, 1284. - C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (193.20 g/mol). - MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 193 (5) [M<sup>+</sup>], 175 (8), 164 (30), 148 (46), 147 (100), 104 (56), 77 (59). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[124]</sup>.

**(RS)-3-Aminobutansäure Hydrochlorid (230)**

Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.36 mmol) **181**, 353 mg (1.66 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 2.5 ml H<sub>2</sub>O für 2 h umgesetzt, bevor 360 µl einer 16.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Die Reinigung mit 9.62 g (41.97 meq) Amberlite IR 120 und 2.20 ml (3.53 meq) Amberlite IR 410 ergab 47 mg (94 %) **230**.

**230**: Farblose Kristalle, Smp.: 221-223 °C. - DC:  $R_f = 0.41$  (MeOH). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (dd,  $J = 17.5/7.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (dd,  $J = 17.5/5.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (m, 1 H, CH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3600$ -2800 cm<sup>-1</sup>, 1723, 1629, 1441, 1235, 1191. - C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> (139.58 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 104 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[125]</sup>.

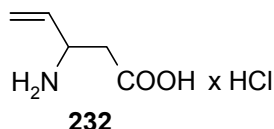
**(RS)-3-Amino-3-phenylpropansäure Hydrochlorid (231)**

Nach **AAV 14** wurden 62 mg (0.36 mmol) **182**, 347 mg (1.62 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 2.7 ml H<sub>2</sub>O und 0.5 ml THF für 2 h umgesetzt, bevor 460 µl einer 16.0 M Lösung-NaOH zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Die Reinigung mit 13.00 g (56.72 meq) Amberlite IR 120 und 2.50 ml (4.01 meq) Amberlite IR 410 ergab 67 mg (93 %) **231**.

**231**: Farblose Kristalle, Smp.: 214-216 °C. - DC:  $R_f = 0.46$  (MeOH). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.12$  (dd,  $J = 17.2/6.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (dd,  $J = 17.2/7.8$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, CH-N), 7.46-7.54 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):

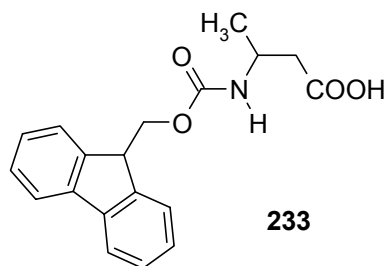
$\tilde{\nu}$  = 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$ , 3010, 2276, 1726, 1219. -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$  (201.65 g/mol). - MS (Cl,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 166 [ $\text{M}^+ + 1 - \text{HCl}$ ] (83), 149 (100), 133 (19), 118 (100), 106 (63). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[126]</sup>.

### (*RS*)-3-Aminopent-4-ensäure Hydrochlorid (**232**)



Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.33 mmol) **183**, 308 mg (1.44 mmol)  $\text{NaIO}_4$  in 2.4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  für 2 h umgesetzt, bevor 340  $\mu\text{l}$  einer 16.0 M Lösung- $\text{NaOH}$  zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Die Reinigung mit 9.24 g (40.31 meq) Amberlite IR 120 und 2.15 ml (3.45 meq) Amberlite IR 410 ergab 48 mg (95 %) **232**, welches noch Spuren von Verunreinigungen enthält.

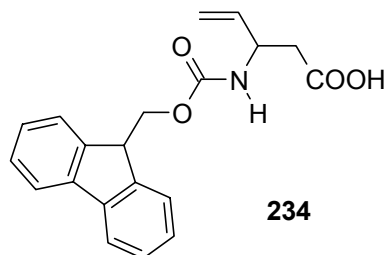
**232**: Farblose Kristalle, Smp.: 116-118  $^{\circ}\text{C}$ . - DC:  $R_f$  = 0.42 (MeOH). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2.84 (dd,  $J$  = 17.3/7.1 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (dd,  $J$  = 17.3/6.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H, CH-N), 5.44 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1 H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.45 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1 H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.92 (ddd,  $J$  = 17.4/10.6/7.0 Hz, 1 H,  $=\text{CH}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1720  $\text{cm}^{-1}$ , 1618, 1499, 1407, 1214. -  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$  (151.59 g/mol). - MS (Cl,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 116 [ $\text{M}^+ + 1 - \text{HCl}$ ] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[127]</sup>.

**(*RS*)-3-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)butansäure (233)**

**A)** Eine Lösung von 40 mg (0.32 mmol) **181** in 4.0 ml H<sub>2</sub>O wurde mit 316 mg (1.48 mmol) NaIO<sub>4</sub> versetzt und für 2 h gerührt, bevor 570 µl einer 16.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Der Ansatz wurde mit 6 N HCl neutralisiert, mit 400 mg (3.77 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und einer Lösung von 128 mg (0.49 mmol) FmocCl in 4.0 ml Dioxan versetzt. Nach 7 h Rühren bei RT wurde unter Eiskühlung mit 6 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3: zur Elution unpolarer Verunreinigungen; PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc: zur Elution von **233**) ergab 76 mg (73 %) **233**.

**233:** Farblose Kristalle, Smp.: 108-110 °C. - DC:  $R_f$  = 0.29 (PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (THF-d<sub>8</sub>): δ = 1.18 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (dd,  $J$  = 15.4/7.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-COOH), 2.53 (dd,  $J$  = 15.4/5.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-COOH), 3.99 (m, 1 H, CH-N), 4.18 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>-OCO), 4.28 (dd,  $J$  = 10.5/7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-OCO), 4.34 (dd,  $J$  = 10.5/7.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-OCO), 6.47 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, NH), 7.26 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.63 (dd,  $J$  = 7.5/3.4 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.76 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3322 cm<sup>-1</sup>, 1689, 1537. - C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (325.37 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 179 [M<sup>+</sup>+1] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[128]</sup>.

**B)** Nach **AAV 13** wurden 40 mg (0.36 mmol) **181**, 354 mg (1.66 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 2.7 ml H<sub>2</sub>O, 390 µl einer 16 M NaOH-Lösung, 1.5 ml einer 10 %igen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 141 mg (0.54 mmol) FmocCl in 1.5 ml Dioxan umgesetzt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3: zur Elution unpolarer Verunreinigungen; PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc: zur Elution von **233**) ergab 100 mg (85 %) **233**.

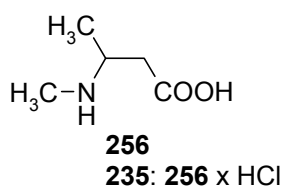
**(*RS*)-3-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)pent-4-ensäure (234)**

**A)** Eine Lösung von 40 mg (0.32 mmol) **183** in 2.4 ml H<sub>2</sub>O wurde mit 308 mg (1.44 mmol) NaIO<sub>4</sub> versetzt und für 2 h gerührt, bevor 1.70 ml einer 5.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Der Ansatz wurde mit 6 N HCl neutralisiert, mit 529 mg (4.99 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und einer Lösung von 126 mg (0.48 mmol) FmocCl in 5.3 ml Dioxan versetzt. Nach 7 h Rühren bei RT wurde unter Eiskühlung mit 6 N HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3: zur Elution unpolarer Verunreinigungen; PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc: zur Elution von **234**) ergab 76 mg (71 %) **234**.

**234:** Farblose Kristalle, Smp.: 146-147 °C. - DC:  $R_f$  = 0.24 (PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.44 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-COOH), 4.21 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>-O), 4.29 (dd,  $J$  = 10.5/6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-O), 4.30 (dd,  $J$  = 10.5/6.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>-O), 4.36 (tquint.,  $J$  = 7.0/1.3 Hz, 1 H, CH-N), 5.03 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.08 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.80 (ddd,  $J$  = 17.3/10.3/5.5 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>C=CH-), 7.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.42 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.48 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, NH), 7.70 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.89 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.26 (s<sub>br</sub>, 1 H, -COOH). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 39.12 (CH<sub>2</sub>-COOH), 46.67 (CH-CH<sub>2</sub>-O), 49.83 (CH-N), 65.26 (CH-CH<sub>2</sub>-O), 114.31 (=CH<sub>2</sub>), 120.03 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 125.09 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 127.00 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 127.53 (t, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 138.24 (H<sub>2</sub>C=CH), 140.66 (q, 2 x C<sub>aromat.</sub>), 143.75 (q, C<sub>aromat.</sub>), 143.87 (q, C<sub>aromat.</sub>), 155.24 (NH-CO), 171.81 (COOH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1687 cm<sup>-1</sup>, 1536, 1326, 1253. - MS (CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 338 [M<sup>+</sup>+1] (100). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: ber. 337.1314; gef. 337.1299. - C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (337.38 g/mol): ber. C 71.20, H 5.68, N 4.15. gef. C 70.62, H 5.85, N 4.07.

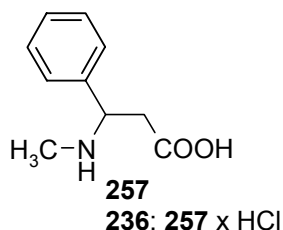
**B)** Nach **AAV 13** wurden 40 mg (0.34 mmol) **183**, 327 mg (1.53 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 2.5 ml H<sub>2</sub>O, 357 µl NaOH (16 M), 1.5 ml einer 10 %igen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 133 mg (0.51 mmol) FmocCl in 1.5 ml Dioxan umgesetzt. Reinigung durch SC (PE/EtOAc, 7:3: zur Elution unpolarer Verunreinigungen; PE/EtOAc, 7:3 + 5 % HOAc: zur Elution von **234**) ergab 94 mg (82 %) **234**.

**(RS)-3-Methylaminobutansäure Hydrochlorid (235) und 3-Methylaminobutansäure (V256)**



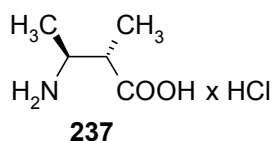
Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.32 mmol) **212**, 316 mg (1.48 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 4.0 ml H<sub>2</sub>O für 2 h umgesetzt, bevor 570 µl einer 16.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Die Reinigung mit 11.45 g (50.0 meq) Amberlite IR 120 und 2.00 ml (3.21 meq) Amberlite IR 410 ergab 47 mg (94 %) **235**. Zur weiteren Charakterisierung des Produkts wurden 47 mg (0.30 mmol) **235** durch Ionenaustausch-Chromatographie (2.52 g (11.0 meq) Amberlite IR 120) in die literaturbekannte<sup>[129]</sup> freie Aminosäure **256** überführt, wodurch 35 mg (92 %, bezogen auf **212**) **256** erhalten wurden.

**235:** Farblose Kristalle, Smp.: 100-102 °C. - DC:  $R_f = 0.52$  (EtOH/H<sub>2</sub>O, 7:3). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.38$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-C), 2.73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-N), 2.79 (dd,  $J = 17.5/6.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (dd,  $J = 17.5/6.3$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (m, 1 H, CH). - 100 MHz <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 15.62$  (CH<sub>3</sub>-CH), 30.38 (CH<sub>3</sub>-N), 36.67 (CH<sub>2</sub>), 52.13 (CH-N), 174.16 (COOH). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1585$  cm<sup>-1</sup>, 1400. - C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub> (154.62 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 118 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (100). - HRMS (EI, 70 eV) für C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (117.15 g/mol): ber. 117.0790; gef. 117.0782. - **256:** Farblose Kristalle, Smp.: 84-85 °C {Lit.<sup>[129]</sup>: 86-87 °C}.

**(RS)-3-Methylamino-3-phenylpropansäure Hydrochlorid (236) und 3-Methylamino-3-phenylpropansäure (257)**

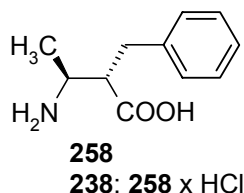
Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.21 mmol) **213** mit 214 mg (1.00 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1.4 ml H<sub>2</sub>O und 0.7 ml THF für 22 h umgesetzt, bevor 300 µl einer 16.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 65 h gerührt wurde. Die Reinigung mit 7.41 g (32.36 meq) Amberlite IR 120 und 2.00 ml (3.21 meq) Amberlite IR 410 ergab 38 mg (83 %) **236**. Zur Charakterisierung wurden 38 mg (17 mmol) **236** durch Ionenaustausch-Chromatographie (2.18 g (9.52 meq) Amberlite IR 120) in die literaturbekannte<sup>[130]</sup> freie Aminosäure **257** überführt, wodurch 30 mg (80 %, bezogen auf **212**) **257** erhalten wurden.

**257**: Farblose Kristalle, Smp.: 170-171 °C. - DC:  $R_f = 0.49$  (EtOH/H<sub>2</sub>O, 7:3). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 2.30$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (dd,  $J = 17.0/7.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (dd,  $J = 17.0/6.8$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, CH), 7.17-7.52 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1725$  cm<sup>-1</sup>, 1459, 1407, 1216. - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (117.15 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 180 [M<sup>+</sup>+1] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[130]</sup>.

**(2*RS*,3*RS*)-3-Amino-2-methylbutansäure Hydrochlorid (237)**

Nach **AAV 14** wurden 50 mg (0.38 mmol) **206** mit 376 mg (1.76 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 3.0 ml H<sub>2</sub>O für 2 h umgesetzt, bevor 3.0 ml einer 15.7 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Das gewünschte Produkt wurde dabei in diastereomerenreiner Form gebildet (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR). Die Reinigung mit 12.00 g (52.80 meq) Amberlite IR 120 und 5.00 ml (8.00 meq) Amberlite IR 410 ergab 55 mg (94 %) **237** (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR).

**237**: Farblose Kristalle, Smp.: 207-209 °C. - DC: *R<sub>f</sub>* = 0.51 (EtOH/H<sub>2</sub>O, 7:3). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-CO), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>-CH-N), 2.63 (1 H, CH-CO), 3.46 (1 H, CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1655 cm<sup>-1</sup>, 1618, 1406, 1338. - C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> (153.61 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%): 118 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[131]</sup>.

**(2*RS*,3*RS*)-3-Amino-2-benzylbutansäure Hydrochlorid (238) und (2*RS*,3*RS*)-3-Amino-2-benzylbutansäure (258)**

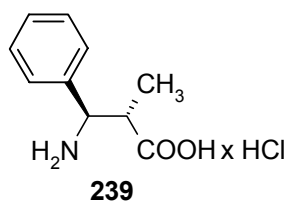
Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.19 mmol) **207** mit 213 mg (1.00 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1.4 ml H<sub>2</sub>O und 0.7 ml THF für 22 h umgesetzt, bevor 0.65 ml einer 12.6 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 65 h gerührt wurde. Das gewünschte Produkt wurde dabei in diastereomerenreiner Form gebildet (*ds* > 99:1, <sup>1</sup>H NMR). Die Reinigung mit 8.48 g (36.86 meq) Amberlite IR 120 und 1.78 ml (2.85 meq)



Amberlite IR 410 ergab 35 mg (81 %) **238** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Zur Charakterisierung des Produkts wurden 35 mg (0.15 mmol) **238** durch Ionenaustausch-Chromatographie (2.00 g (8.73 meq) Amberlite IR 120) in die literaturbekannte<sup>[131,132]</sup> freie Aminosäure **258** überführt, wodurch 29 mg (79 %, bezogen auf **207**) **258** erhalten wurden ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).

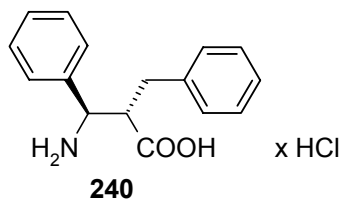
**258**: Farblose Kristalle, Smp.: 219-222 °C. - DC:  $R_f = 0.64$  (EtOH/H<sub>2</sub>O, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.39$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.70 (dt,  $J = 9.5/5.6$  Hz, 1 H, CH-CO), 2.93 (dd,  $J = 13.6/9.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.99 (dd,  $J = 13.6/5.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (m, 1 H, CH-N), 7.28-7.33 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.36-7.41 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1650\text{ cm}^{-1}$ , 1632, 1432. - C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (193.25 g/mol). - MS (Cl, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 194 [M<sup>+</sup>+1] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[131,132]</sup>.

### (2*RS*,3*SR*)-3-Amino-2-methyl-3-phenylpropansäure (**239**)



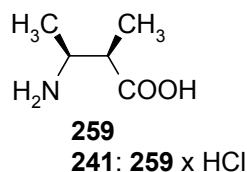
Nach **AAV 14** wurden 40 mg (0.21 mmol) **208** mit 214 mg (1.00 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1.4 ml H<sub>2</sub>O und 0.7 ml THF für 22 h umgesetzt, bevor 0.90 ml einer 10.0 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 65 h gerührt wurde. Das gewünschte Produkt wurde dabei in diastereomerenreiner Form gebildet ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ). Die Reinigung mit 11.80 g (51.3 meq) Amberlite IR 120 und 1.97 ml (3.15 meq) Amberlite IR 410 ergab 31 mg (83 %) **239** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H NMR}$ ).

**239**: Farblose Kristalle, Smp.: 242-244 °C. - DC:  $R_f = 0.51$  (EtOH/H<sub>2</sub>O, 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.04$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.08 (dq,  $J = 9.9/7.1$  Hz, 1 H, CH-CO), 4.24 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H, CH-N), 7.41-7.53 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1721\text{ cm}^{-1}$ , 1595, 1514, 1204. - C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub> (215.68 g/mol). - MS (Cl, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 180 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (100), 163 (92), 107 (23). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[133]</sup>.

**(2*RS*,3*SR*)-3-Amino-2-benzyl-3-phenylpropansäure (240)**

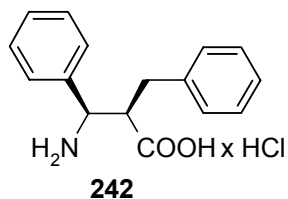
Nach **AAV 14** wurden 60 mg (0.22 mmol) **209** mit 223 mg (1.08 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1.5 ml H<sub>2</sub>O und 1.5 ml THF für 65 h umgesetzt, bevor 0.65 ml einer 16.9 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 65 h gerührt wurde. Die Isolierung des Produkts erfolgte durch Ionenaustauschchromatographie mit 13.80 g (60.2 meq) Amberlite IR 120. Abweichend zur **AAV 14** wurde das Produkt nun in 1 N HCl gelöst und 5 mal mit EtOAc extrahiert. Durch Einengen der wässrigen Phase im Vakuum wurde ein Diastereomerengemisch von **240/242** im Verhältnis 87:13 (<sup>1</sup>H NMR) erhalten. Reinigung des Rückstandes mit 1.50 ml (2.40 meq) Amberlite IR 410 ergab 36 mg (57 %) **240** und **242** als Diastereomerengemisch (87:13, <sup>1</sup>H NMR).

**240**: Farblose Kristalle, Smp.: 224-226 °C. - DC:  $R_f$  = 0.54 (MeOH). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.56 (dd,  $J$  = 13.9/9.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.62 (dd,  $J$  = 13.9/4.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (dt,  $J$  = 9.3/4.8 Hz, 1 H, CH-CO), 4.37 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H, CH-N), 6.88-6.91 (m, 2 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.03-7.12 (m, 3 H, H<sub>aromat.</sub>), 7.25-7.36 (m, 5 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1755 cm<sup>-1</sup>, 1618, 1512. - C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (291.78 g/mol). - MS (Cl, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 256 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (75), 161 (81), 106 (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[134,133]</sup>.

**(2RS,3SR)-3-Amino-2-methylbutansäure Hydrochlorid (241) und (2RS,3SR)-3-Amino-2-methylbutansäure Hydrochlorid (259)**

Nach **AAV 14** wurden 150 mg (1.20 mmol) **210** mit 1.18 mg (5.52 mmol)  $\text{NaIO}_4$  in 9.1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  für 2 h umgesetzt, bevor 1.15 ml einer 18.5 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 24 h gerührt wurde. Das gewünschte Produkt wurde dabei in diastereomerenreiner Form gebildet ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Die Reinigung mit 33.50 g (146.3 meq) Amberlite IR 120 und 9.00 ml (14.46 meq) Amberlite IR 410 ergab 173 mg (94 %) **241** ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Zur Charakterisierung wurden 40 mg (0.26 mmol) **241** durch Ionenaustausch-Chromatographie (2.10 g (3.3 meq) Amberlite IR 120) in die literaturbekannte<sup>[132]</sup> freie Aminosäure **259** überführt, wodurch 30 mg (98 %, bezogen auf **241**) **259** erhalten wurden ( $ds > 99:1$ ,  $^1\text{H}$  NMR).

**259**: Farblose Kristalle, Smp.: 226-228 °C. - DC:  $R_f = 0.51$  (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 7:3). - 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.19$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 1.30 (m,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CO}$ ), 2.52 (m, 1 H, CH-CO), 3.48 (m, 1 H, CH-N). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1723$   $\text{cm}^{-1}$ , 1633, 1470, 1206. -  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (117.15 g/mol). - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%): 118 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[132]</sup>.

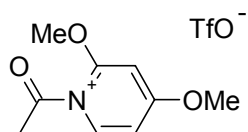
**(2*RS*,3*RS*)-3-Amino-2-benzyl-3-phenylpropansäure (242)**

Nach **AAV 14** wurden 60 mg (0.22 mmol) **211** mit 223 mg (1.08 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1.5 ml H<sub>2</sub>O und 1.5 ml THF für 65 h umgesetzt, bevor 0.65 ml einer 16.9 M NaOH-Lösung zugegeben wurden und der Ansatz für 65 h gerührt wurde. Die Isolierung des Produkts erfolgte durch Ionenaustauschchromatographie mit 13.80 g (60.2 meq) Amberlite IR 120. Abweichend zur **AAV 14** wurde das Produkt nun in 1 N HCl gelöst und 5 mal mit EtOAc extrahiert. Durch Einengen der wässrigen Phase im Vakuum wurde ein Diastereomerengemisch von **242/240** im Verhältnis 95:5 (<sup>1</sup>H NMR) erhalten. Reinigung des Rückstandes mit 1.50 ml (2.40 meq) Amberlite IR 410 ergab 31 mg (61 %) **242** und **240** als Diastereomerengemisch (95:5, <sup>1</sup>H NMR).

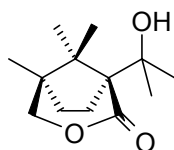
**242**: Farblose Kristalle, Smp.: 230-233 °C. - DC:  $R_f$  = 0.54 (MeOH). - 400 MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.77 (dd,  $J$  = 13.6/10.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (dd,  $J$  = 13.6/5.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.24 (ddd,  $J$  = 10.7/8.6/5.2 Hz, 1 H, CH-CO), 4.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, CH-N), 7.07-7.31 (m, 10 H, H<sub>aromat.</sub>). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1720 cm<sup>-1</sup>, 1620, 1525. - C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (291.78 g/mol). - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%): 256 [M<sup>+</sup>+1-HCl] (84), 161 (60), 106 (100). - Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein<sup>[135]</sup>.

## 7 Formelverzeichnis

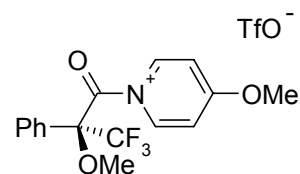
Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln aller in dieser Arbeit erstmals dargestellten oder auf neuem Wege synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnummern geben an, auf welchen Seiten im theoretischen und experimentellen Teil die jeweilige Substanz beschrieben wird (Experimenteller Teil: *kursiv*).



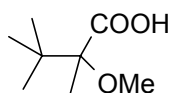
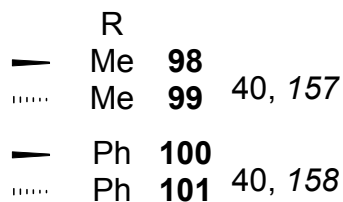
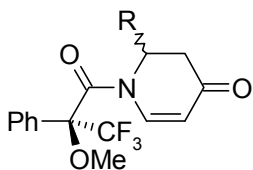
**86** 33, 154



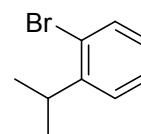
**92** 36, 155



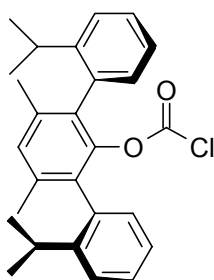
**96** 39, 157



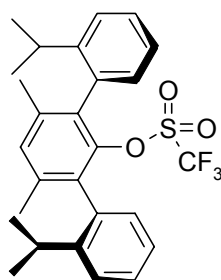
**102** 41, 159



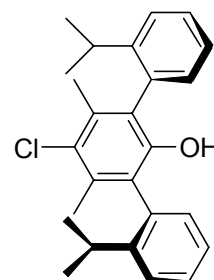
**118** 45, 160



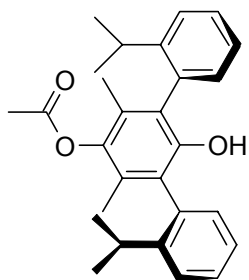
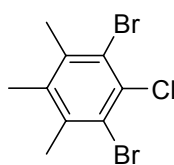
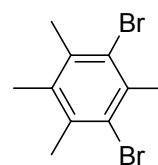
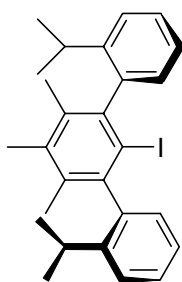
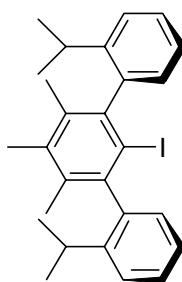
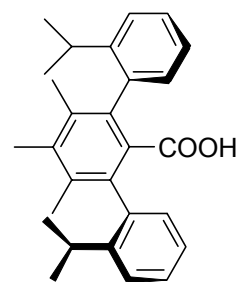
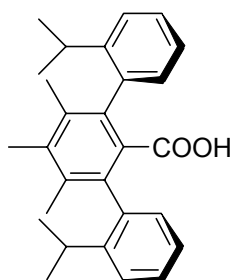
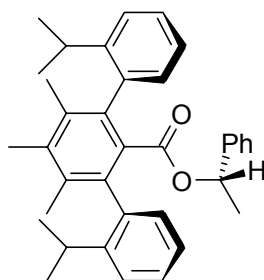
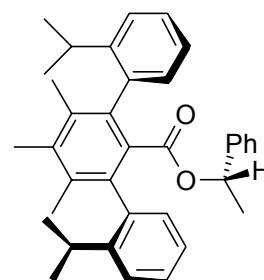
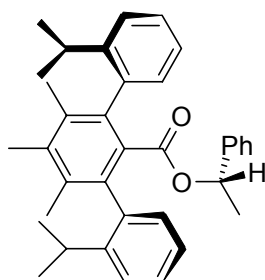
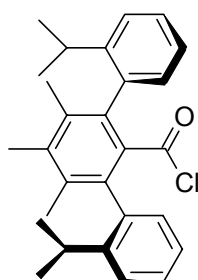
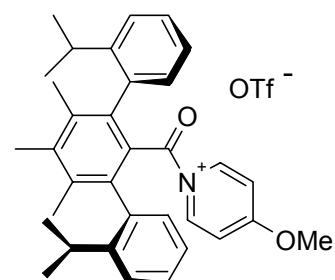
**113** 47, 161

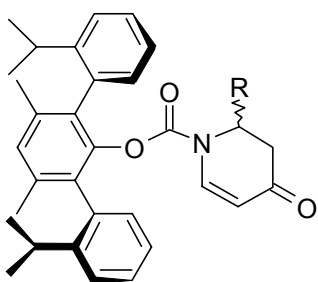


**123** 48, 162



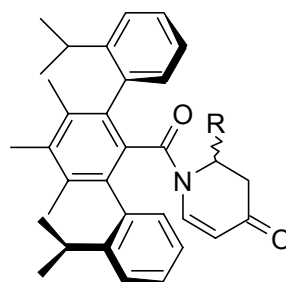
**124** 48, 163

**128** 50, 164**131** 52, 165**143** 57, 166**145** 57, 167**146** 57, 167**129** 57, 168**147** 57, 168**149** 58, 170**150** 58, 171**151** 58, 171**114** 59, 172**159** 63, 176



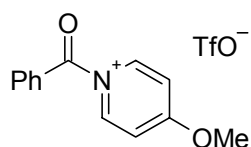
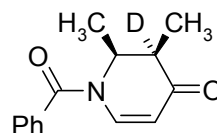
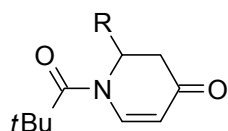
R

—	Me	<b>154</b>	
.....	Me	<b>155</b>	61, 173
—	Ph	<b>156</b>	
.....	Ph	<b>157</b>	61, 175

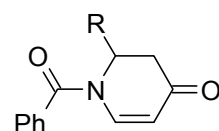


R

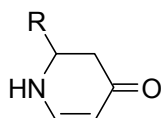
—	Me	<b>161</b>	
.....	Me	<b>162</b>	65, 177
—	Et	<b>163</b>	
.....	Et	<b>164</b>	65, 179
—	Ph	<b>165</b>	
.....	Ph	<b>166</b>	65, 181

**173** 71, 188**200** 90, 199

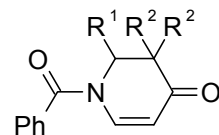
R			
Me	<b>174</b>	69, 182	
Ph	<b>175</b>	69, 183	
-CH=CH <sub>2</sub>	<b>176</b>	69, 184	



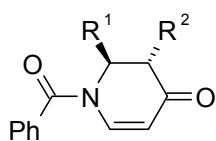
R			
Me	<b>177</b>	69, 185	
Ph	<b>178</b>	69, 186	
-CH=CH <sub>2</sub>	<b>179</b>	69, 187	



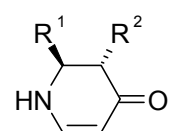
R			
Me	<b>181</b>	73, 189	
Ph	<b>182</b>	73, 190	
-CH=CH <sub>2</sub>	<b>183</b>	73, 191	



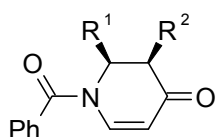
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
Me	Bn	<b>190</b>	76, 194
Ph	Me	<b>191</b>	76, 195



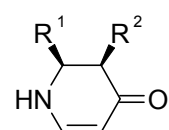
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
Me	Me	<b>184</b> 76, 106, 192
Me	Bn	<b>185</b> 76, 106, 194
Ph	Me	<b>186</b> 76, 106, 195
Ph	Bn	<b>187</b> 76, 106, 196
Ph	D	<b>192</b> 77, 106, 193



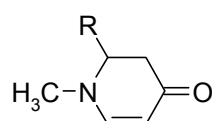
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
Me	Me	<b>206</b> 102, 104, 201
Me	Bn	<b>207</b> 102, 104, 202
Ph	Me	<b>208</b> 102, 104, 202
Ph	Bn	<b>209</b> 102, 104, 203



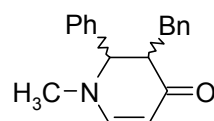
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
Me	Me	<b>188</b> 88, 97, 106, 198
Ph	Bn	<b>189</b> 93, 106, 200



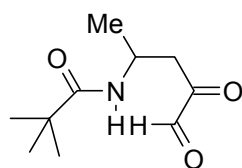
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
Me	Me	<b>210</b> 102, 104, 204
Ph	Bn	<b>211</b> 102, 104, 204



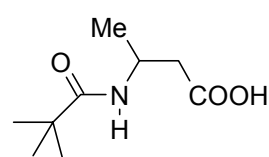
R <sup>1</sup>	
Me	<b>212</b> 107, 205
Ph	<b>213</b> 107, 206



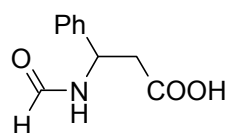
<i>trans</i>	<b>214</b> 109, 111, 206
<i>cis</i>	<b>215</b> 111, 207



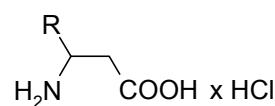
**222** 115, 116, 209



**223** 115, 116, 118, 120, 209

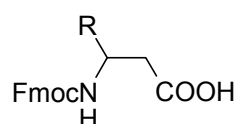


**228** 123, 211

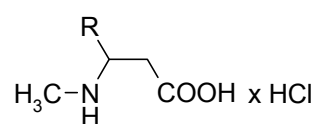


R	
Me	<b>230</b> 124, 212
Ph	<b>231</b> 124, 212
-CH=CH <sub>2</sub>	<b>232</b> 124, 213

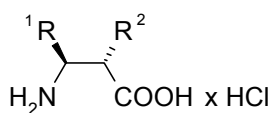




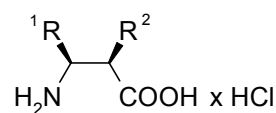
R			
Me	<b>233</b>	126, 214	
-CH=CH <sub>2</sub>	<b>234</b>	126, 215	



R			
Me	<b>235</b>	128, 216	
Ph	<b>236</b>	128, 217	



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
Me	Me	<b>237</b>	130, 218
Me	Bn	<b>238</b>	130, 218
Ph	Me	<b>239</b>	130, 219
Ph	Bn	<b>240</b>	130, 220



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
Me	Me	<b>241</b>	130, 221
Ph	Bn	<b>242</b>	130, 222

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl-
BuLi	Butyllithium
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CHN	Verbrennungsanalyse/Elementaranalyse
CI	Chemical Ionization
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan
DC	Dünnschichtchromatogramm
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan
<i>ds</i>	Diastereoselektivität
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Electronic Ionization
<i>es</i>	Enantioselektivität
EtOAc	Essigsäureethylester
FmocCl	Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GAT	GABA-Transporter
gef.	gefunden
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Inhibitor konstante
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LTMP	Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
MeOH	Methanol

---

MS	Masse
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
PE	Petrolether
$R_f$	Retentionsfaktor
SC	Säulenchromatographie
Smp.	Schmelzpunkt
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tertrahydrofuran
TMSOTf	Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester
TiPrOTf	Trifluormethansulfonsäure-triisopropylsilylester

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] D. L. Steer, R. A. Lew, P. Perlmutter, A. I. Smith, M.-I. Aguilar, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 811-822.
- [2] (a) T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, 50, 244-247. (b) D. Seebach, S. Abele, J. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia* **1998**, 52, 734-739.
- [3] L. A. Borden, *Neurochem. Int.* **1996**, 29, 335-356.
- [4] (a) M. I. Page, *The Chemistry of  $\beta$ -Lactams*, Chapman and Hall, London, 1992. (b) G. I. Georg, *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*, Verlag Chemie, New York, 1993. (c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Synlett* **2001**, 12, 1813-1826.
- [5] P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2797-2800.
- [6] R. Roers, G. L. Verdine, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3563-3565.
- [7] M. Namikoshi, K. L. Rinehart, A. M. Dahlem, V. R. Deasley, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4349-4352.
- [8] (a) S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1458-1463. (b) G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6523-6527.
- [9] D. L. Steer, R. A. Lew, P. Perlmutter, A. I. Smith, M.-I. Aguilar, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 811-822.
- [10] (a) T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, 50, 244-247. (b) D. Seebach, S. Abele, J. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia* **1998**, 52, 734-739.
- [11] E. Costa, *J. Psychiat. Res.* **1992**, 26, 449-460.
- [12] A. S. Lippa, J. Coupet, E. N. Greenblatt, C. A. Klepner, B. Beer, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1979**, 11, 99-106.
- [13] G. D. Collelo, D. M. Hockenbery, H. B. Bosmann, S. Fuchs, K. Folkers, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **1978**, 75, 6319-6323.
- [14] R. Niddam, A. Dubois, B. Scatton, S. Arbilla, S. Z. Langer, *J. Neurochem.* **1987**, 49, 890-896.
- [15] M. Sandler, V. Glover, A. Clow, I. Armano, *Pharmacology of the Benzodiazepines*, MacMillan, London, **1982**.

- 
- [16] G. Toffano, A. Guidotti, E. Costa, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **1978**, *75*, 4024-4027.
- [17] S. J. Enna, N. G. Bowery, *The GABA Receptors*, 2<sup>nd</sup> Ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1997.
- [18] G. A. R. Johnston, M. Chebib, R. K. Duke, K. N. Mewett, A. D. Mitrovic, R. J. Vandenberg, *Drug Development Research* **1999**, *46*, 255-260.
- [19] R. M. McKernan, P. J. Whiting, *Trends Neurosci.* **1996**, *19*, 139-143.
- [20] L. A. Borden, *Neurochem. Int.* **1996**, *29*, 335-356.
- [21] R. Radian, A. Bendahan, B. I. Kanner, *J. Biol. Chem.* **1986**, *25*, 15437-15441.
- [22] L. A. Borden, K. E. Smith, P. R. Hartig, T. A. Branchek, R. L. Weinshank, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 21098-21104.
- [23] (a) B. I. Kanner, S. Keynan, R. Radian, *Biochemistry* **1989**, *28*, 3722-3727. (b) N. J. Mabweesh, B. I. Kanner, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 2563-2568.
- [24] B. I. Kanner, A. Bendahan, S. Pantanowitz, H. Su, *FEBS Letters* **1994**, *356*, 191-194.
- [25] P. Suzdak, J. Jansen, *Epilepsia* **1995**, *36*, 612-626.
- [26] G. Satzinger, *Drug Res.* **1994**, *44*, 702-704.
- [27] J.-P. Kaplan, B. M. Raizon, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 702-704.
- [28] J. R. M. Haigh, M. Feely, *Trends Pharmacol. Sci.* **1988**, *9*, 361-366.
- [29] B. Lippert, B. W. Metcalf, M. G. June, P. Casara, *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441-445.
- [30] G. Johnston, P. Krogsgaard-Larsen, A. Stephanson, *Nature* **1975**, *258*, 627-628.
- [31] (a) F. E. Ali, W. E. Bondinell, P. A. Dandridge, J. S. Frazee, W. Garvey, G. R. Girard, C. Kaiser, T. W. Ku, J. J. Lafferty, G. I. Moonsammy, H.-J. Oh, J. A. Rush, P. E. Setter, O. D. Stringer, J. W. Venslavsky, B. W. Volpe, L. M. Yunger, C. L. Zirkle, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 653-660. (b) S. Bjorge, A. Black, H. Bockbrader, T. Chang, V. E. Gregor, S. J. Lobbetael, D. Nugiel, M. R. Pavia, L. Radulovic, T. Woolf, *Drug Dev. Res.* **1990**, *21*, 189-193. (c) K. Andersen, C. Braestrup, F. Gronwald, A. Jorgensen, E. Nielsen, P. Sonnewald, P. Suzdak, L. Knutsen, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1716-1725.
- [32] T. Dhar, L. Borden, K. Smith, T. Branchek, R. Weinshank, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2334-2342.

- [33] C. Thomsen, P. O. Sorensen, J. Egebjerg, *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *120*, 983-985.
- [34] (a) V. A. Soloshonok, N. A. Fokina, A. V. Rybakova, I. P. Shishkina, S. V. Galushko, A. E. Sorochinsky, V. P. Kukhar, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 1601-1610. (b) G. Cardillo, A. Tolomelli, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8651-8654.
- [35] A. L. Leggio, A. Liguori, A. Procopio, G. Sindona, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1997**, 1969-1971.
- [36] H. Yang, K. Foster, C. R. J. Stephenson, W. Brown, E. Roberts, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2177-2179.
- [37] G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907-6910.
- [38] (a) G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 451-454. (b) P. O'Brien, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 326-329.
- [39] D. Seebach, A. Boog, W. B. Schweizer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 6907-6910.
- [40] M. P. Sibi, P. K. Desphande, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 335-360.
- [41] T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12-13.
- [42] (a) S. G. Davies, O. Ichihara, *Tetrahedron Asym.* **1991**, *2*, 183-186. (b) S. G. Davies, O. Ichihara, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 1141-1147.
- [43] M. E. Bunnage, A. N. Chernega, S. G. Davies, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 2373-2384.
- [44] J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959-8960.
- [45] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Synlett* **2001**, 1813-1826.
- [46] (a) A. Bruggink, *Synthesis of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*, Kluwer, Dordrecht, 2001. (b) G. I. Georg, *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*, Wiley-VCH, New York, 1993.
- [47] R. Yamaguchi, Y. Nakazono, T. Matsuki, E. Hata, M. Kawanisi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 215-222.
- [48] (a) H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis: Additions to N-Acyliminium Ions*, B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**, 1047-82. (b) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.

- 
- [49] C. E. Hoesl, M. Maurus, J. Pabel, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757–6770.
- [50] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- [51] C. E. Hoesl, M. Maurus, J. Pabel, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6757–6770.
- [52] S. Raussou, N. Urbain, P. Manganey, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1599-1602.
- [53] (a) R. Yamaguchi, B. Datano, T. Nakayasu, S. Kozima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 403-406. (b) R. Yamaguchi, Y. Omoto, M. Miyake, K. Fujita, *Chem. Lett.* **1998**, 547-548.
- [54] (a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2002**, 1141-1156. (b) D. L. Comins, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1491-1500. (c) D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.
- [55] (a) M. Ludwig, H. Beer, H. Lotter, K. Th. Wanner, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 2693-2695. (b) H. Beer, *Dissertation*, FU Berlin **1995**. (c) M. Ludwig, *Dissertation*, LMU München **1998**.
- [56] K. Th. Wanner, H. Beer, G. Höfner, M. Ludwig, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2019-2029.
- [57] F. Paintner, *Dissertation*, LMU München **1995**.
- [58] R. Kammler, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359-3368.
- [59] (a) K. Th. Wanner, G. Fülep, G. Höfner, *Ger. Offen.* **2000**, 36. (b) G. Fülep, *Dissertation*, LMU München **2000**.
- [60] K. Th. Wanner, F. F. Paintner, *Liebigs Annalen* **1996**, *11*, 1941-1948.
- [61] P. Gebauer, laufende *Dissertation*, LMU München.
- [62] C. E. Hoesl, J. Pabel, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Heterocycles* **2002**, *58*, 383-392.
- [63] (a) M. Maurus, *Dissertation*, LMU München **2000**. (b) C. E. Hoesl, *Dissertation*, LMU München **2000**. (c) J. Pabel, *Dissertation*, LMU München **2001**.
- [64] C.-J. Koch, G. Höfner, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2233-2242.
- [65] C.-J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. Th. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244-1263.

- [66] (a) E. Juaristi, H. López-Ruiz, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 983-1004. (b) M. Liu, P. Sibi, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991-8035. (c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15. (d) E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, 1997.
- [67] D. L. Comins, Y.-M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12248-12249.
- [68] (a) R. S. Al-awar, S. P. Joseph, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7732-7739. (b) J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3871-3874.
- [69] (a) U. Beifuss, G. Feder, T. Bes, I. Uson, *Synlett* **1998**, 6, 649-651. (b) J. S. Kiely, S. Huang, L. E. Lesheski, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1675-81. (c) D. L. Comins, A. B. Fulp, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839-6841. (d) D. L. Comins, S. Huang, C. L. McArdle, C. L. Ingalls, *Org. Lett.* **2001**, 3, 469-471.
- [70] H.J. Hertog, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1950**, 468-73.
- [71] (a) M. Metz, *laufende Dissertation*, LMU München. (b) C. J. Koch, *Dissertation*, LMU München **2002**.
- [72] R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 897-929.
- [73] C. Eaborn, H. L. Hornfeld, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 529-530.
- [74] (a) H. C. Bell, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 1551. (b) J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.* **1991**, 44, 1353. c) J. T. Pinhey, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 819.
- [75] (a) S. Saito, T. Kano, K. Hatanaka, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5651-5656. (b) S. Saito, T. Kano, H. Muto, M. Nakadai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8943-8944.
- [76] (a) O. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85-126. (b) R. E. Dolle, J. S. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 904-905.
- [77] (a) G. H. Hakimelahi, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 38, 3645-3648. (b) G. H. Hakimelahi, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 38, 3643-3644.
- [78] J. M. Saá, M. Dopico, G. Martorell, A. García-Raso, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 991-995.



- 
- [79] J. M. Saá, M. Dopico, G. Martorell, A. García-Raso, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 991-995.
- [80] (a) R. E. Dolle, J. S. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 904-905. (b) J. S. Saa, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678-685.
- [81] (a) A. Bendich, P. J. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6073-6077. (b) K. v. Laak, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1989**, *17*, 5511-5516. (c) T. X. Neenan, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2489-2496. (d) H. J. Bestmann, K. H. Schnabel, *Annalen* **1966**, *698*, 106-108.
- [82] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
- [83] F. M. Beringer, I. Ubelow, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2635-2639.
- [84] (a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911. (b) J.S. Saá, G. Martorell, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1963-1966.
- [85] W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41.
- [86] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (c) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207-210.
- [87] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993.
- [88] C.-J. F. Du, H. Hart, K.-K. D. Ng, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3162-3165.
- [89] R. Huisgen in *Organometallic Chemistry*, H. Zeiss, Ed., Reinhold Publishing Corp., New York, 1960.
- [90] J. H. Wotiz, F. Huba, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 595-598.
- [91] (a) G. Wittig, W. Merkle, *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 1491-1500. (b) R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 91. (c) D. H. Jones, W. R. Wragg, *J. Chem. Soc. C* **1968**, *17*, 2154-2155.
- [92] (a) U. Lüning, C. Wangnick, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 397-402. (b) C.-T. Chen, R. Chadha, J. S. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8403-8406.
- [93] J. Pabel, C. E. Hoesl, M. Maurus, M. Ege, K. Th. Wanner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9272-9275.

- [94] D. L. Comins, S. Huang, C. L. McArdle, C. L. Ingalls, *Org. Lett.* **2001**, 3, 469-471.
- [95] D. L. Comins, L. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5919-5922.
- [96] N. Krause, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1845-1847.
- [97] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456-463.
- [98] N. Krause, S. Ebert, A. Haubrich, *Liebigs Annalen* **1997**, 2409-2418.
- [99] (a) M. Eigen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 489-508. (b) M. Eigen, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 892-906.
- [100] C. Fehr, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2726-2746.
- [101] (a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685-1715. (b) T. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1373-1393.
- [102] J. Eames, N. Weerasooriya, *J. Chem. Res.* **2001**, 161-164.
- [103] S. Arndt, G. Handke, N. Krause, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 251-259.
- [104] (a) S. Hünig, Y. Keita, K. Peters, H.-G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1495-1500. (b) U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hünig, Y. Keita, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1205-1215.
- [105] (a) H.-G. Schmalz, *Dissertation*, Universität Frankfurt **1985**. (b) H.-J. Knölker, A. Ecker, P. Struwe, A. Steinmeyer, G. Müller, G. Neef, *Tetrahedron* **1997**, 53, 91-108. (c) J. Lucchetti, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1623-1626. (d) E. Hatzigrigoriou, L. Wartschi, J. Seyden-Penne, E. Toromanoff, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5045-5050.
- [106] M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1616-1626.
- [107] D. L. Comins, D. H. LaMunyon, X. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8182-8187.
- [108] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011-4030.
- [109] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Zuger, *Synthesis* **1982**, 138-141.
- [110] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**, 106-109.
- [111] J. T. Kueth, D. L. Comins, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1031-1033.
- [112] D. L. Comins, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12248-12249.
- [113] T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12-13.

- 
- [114] (a) D. J. Donnie, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4024-4025. (b) A. W. Herriot, D. Picker, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *16*, 1511-1514.
- [115] (a) R. U. Lemieux, E. von Rudloff, *Canadian J. of Chem.* **1955**, *33*, 1701-1709. (b) H. Wolf, M. Kolleck, K. Claussen, W. Rascher, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 41-57.
- [116] (a) F. X. Webster, J. Rivas-Enterrios, R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 689-691. (b) D. G. Lee, U. A. Spitzer, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3644-3647.
- [117] (a) S. Wolfe, S. K. Hasan, J. K. Campbell, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1420. (b) R. Gilchrist, *J. Res. Nat. Bur. Stand.* **1934**, *12*, 283.
- [118] V. J. Shiner, C. R. Wasmuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 37-42. (b) P. W. Clutterbuck, F. Reuter, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1467-1469. (c) C. A. Bunton, V. J. Shiner, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1593-1598.
- [119] (a) L. J. Dolby, D. L. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1049-1051. (b) L. J. Dolby, R. M. Rodia, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1493-1496.
- [120] G. Fülep, *Dissertation*, LMU München, **1998**.
- [121] T. Yabuuchi, T. Kusumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 684-686.
- [122] a) T. Stoldt, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2370. (b) McLafferty, *Anal. Chem.* **1962**, *34*, 16-23.
- [123] C. Chen, I. A. McDonald, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 217-220.
- [124] P. E. Reed, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1162-1176.
- [125] B. Feibush, A. Balan, B. Altman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1979**, 1230-1236.
- [126] H. H. Wasserman, G. D. Berger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2459-2464.
- [127] K.-M. Cheung, P. Shoolingin-Jordan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15807-15812.
- [128] E. O. Ellmerer-Müller, D. Brössner, N. Maslouh, A. Tako, *Helvetica Chim. Acta* **1998**, *81*, 59-65.
- [129] K. Morsch, *Monatshefte Chemie* **1932**, *60*, 66-67.
- [130] L. Crombie, D. Haigh, R. C. F. Jones, A. R. Mat-Zin, *J. Chem. Perkin Trans. I* **1993**, 2047.
- [131] H. Estermann, D. Seebach, *Helvetica Chim. Acta* **1988**, *71*, 1824-1839.
- [132] E. Juaristi, J. Escalante, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2282-2285.
- [133] S. G. Davies, I. A. S. Walters, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1129-1139.

[134] E. J. Moriconi, J. F. Kelly, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3036-3046.

[135] S. G. Davies, O. Ichihara, I. S. Walters, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 1141-1147.

# Lebenslauf

Markus Ege

Geburtsdatum	31.01.1974
Geburtsort	Ehingen a.D.
Staatsangehörigkeit	deutsch
Abitur	im Mai 1993 am Kreisgymnasium Riedlingen
Zivildienst	Juli 1993 - September 1994 im Kreiskrankenhaus Riedlingen
Studium	Chemie (Diplom) Oktober 1994 - September 1996 an der Universität Freiburg Oktober 1996 - Dezember 1999 an der Universität Heidelberg
Diplomarbeit	Januar 1999 - Dezember 1999 am Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg im Arbeitskreis von Prof. Dr. G. Helmchen ("Stereoselektive Synthese von Bausteinen für carbocyclische Nukleoside durch allylische Aminierung ")
Promotion	Januar 2000 - Dezember 2003 am Institut für Pharmazeutische Chemie der LMU München im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. Th. Wanner ("Neue Methode zur diversitätsorientierten Synthese von $\beta$ -Aminosäuren")
Berufstätigkeit	Februar 1999 - November 1999 Wissenschaftliche Hilfskraft im Fachbereich Organische Chemie der Universität Heidelberg seit Januar 2000 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der LMU München